

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Etiologias de Pancreatite Aguda: Das mais comuns às mais raras

João Quelhas da Costa

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mai de 2017

Etiologias de Pancreatite Aguda:

Das mais comuns às mais raras

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo de 2016/2017

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autor

João Quelhas da Costa, aluno nº 201106309 do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no

Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Correio eletrónico: joaoqcosta@hotmail.com

Orientador

Marta Salgado Rodrigues, Assistente da disciplina de Medicina 1 do Mestrado Integrado em

Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Dra. Marta Salgado, minha orientadora, por todo o apoio e disponibilidade demonstrados.

À minha família, principalmente aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incessante em todas as decisões e por me incentivarem a lutar pelos meus objetivos ao longo destes anos.

Aos meus amigos, por todos os momentos passados ao longo do curso.

À Beatriz, por estar sempre do meu lado em todos os momentos e por ter tornado esta experiência ainda melhor.

À Tuna Académica de Biomédicas por me ter feito experienciar dos melhores momentos que alguém pode viver durante a sua vida Académica.

RESUMO

A pancreatite aguda é um processo inflamatório agudo do pâncreas com significativa morbidade e mortalidade. Considera-se que os principais fatores para a sua ocorrência são a hiperestimulação pancreática e a obstrução das vias biliares e pancreáticas, que levam a um aumento da pressão no ducto pancreático e a refluxo de tripsina ativada. A pancreatite aguda ocorre quando é excedida a capacidade dos mecanismos protetores intracelulares que previnem a ativação do tripsinogénio ou reduzem a atividade da tripsina.

A determinação da causa da pancreatite é um componente essencial da avaliação diagnóstica, pois a sua causa afeta diretamente a terapêutica. Um diagnóstico etiológico pode ajudar a eliminar o fator precipitante e a prevenir a sua recorrência. Além disso, diferentes causas têm diferentes histórias naturais da doença, assim como diferentes prognósticos e complicações, podendo apresentar consequências a longo prazo.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica das informações sobre as diversas causas de pancreatite aguda, procurando dar também ênfase a etiologias mais raras como pancreatite hipertriglicéridémica, autoimune, associada a defeitos genéticos, entre outras, sobre as quais tem surgido cada vez mais informação, mas que ainda não são muito conhecidas pela comunidade médica.

Através da base de dados *PubMed*, literatura impressa e referências bibliográficas de artigos analisados, foi realizada uma revisão dos artigos publicados entre Maio de 1994 e Fevereiro de 2017 procurando conjugar neste trabalho as informações mais atuais e relevantes existentes sobre diversos tipos de etiologias de pancreatite aguda.

Um conhecimento mais abrangente e profundo sobre as causas possíveis de pancreatite aguda fará com que, no futuro, estas sejam mais rapidamente consideradas, levando a um tratamento mais eficaz e dirigido e a uma diminuição da morbidade e mortalidade desta patologia.

Palavras-chave: pancreatite aguda, etiologia, alcoólica, biliar, autoimune, hereditária, hipertriglicéridémica, hipercalcémica, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, isquémica, tóxica, microlitíase, disfunção do esfíncter de *Oddi*.

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an acute inflammatory process of the pancreas with significant morbidity and mortality. It is considered that the main factors for its occurrence are pancreatic hyperstimulation and obstruction of the biliary and pancreatic pathways, which lead to an increase in the pressure in the pancreatic duct and the reflux of activated trypsin. Acute pancreatitis occurs when the capacity of intracellular protective mechanisms that prevent trypsinogen activation or reduce trypsin activity is exceeded.

The determination of the cause of pancreatitis is an essential component of the diagnostic evaluation, since its cause directly affects the therapy. An etiologic diagnosis can help eliminate the precipitating factor and prevent its recurrence. In addition, different causes have different natural histories of the disease, as well as different prognoses and complications, and may have long-term consequences.

The objective of this work is to make a bibliographical review of information on the various causes of acute pancreatitis and to emphasize more rare etiologies, such as hypertriglyceridemic pancreatitis, autoimmune, associated with genetic defects, among others, on which more and more information has emerged, but is not yet widely known by the medical community.

Through the PubMed database, printed literature and bibliographical references of analysed articles, a review of the articles published between May 1994 and February 2017 was carried out, seeking to combine in this work the most current and relevant information on various types of etiologies of acute pancreatitis.

A more comprehensive and in-depth knowledge of the possible causes of acute pancreatitis will, in the future, make them to be more quickly considered, leading to a more effective and targeted treatment and to a decrease in the morbidity and mortality of this pathology.

Keywords: acute pancreatitis, etiology, alcoholic, biliary, autoimmune, hereditary, hypertriglyceridemic, hypercalcemic, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ischemic, toxic, microlithiasis, sphincter of oddi dysfunction.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AINEs** – Anti inflamatórios não esteroides
- ALT** – Alanina aminotransferase
- CAA** – Campo de alta ampliação
- CaSR** – *Calcium Sensing Receptor*
- CFTR** – *Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator*
- CPRE** – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
- CTRC** – *Chymotrypsin C*
- DEO** – Disfunção do Esfíncter de *Oddi*
- DPP** – Ducto pancreático principal
- FC** – Fibrose cística
- HPT** – Hiperparatiroidismo
- HTG** – Hipertrigliceridemia
- ICDC** – *International Consensus of Diagnostic Criteria*
- IgG4-RD** – *IgG4 Related disease*
- PA** – Pancreatite aguda
- PAI** – Pancreatite autoimune
- PC** – Pancreatite crónica
- PDCI** – Pancreatite ductal central idiopática
- PELP** – Pancreatite esclerosante linfoplasmocítica
- PH** – Pancreatite Hereditária
- PHTG** – Pancreatite Hipertrigliceridémica
- PI** – Pancreatite Idiopática
- SPINK1** – *Serine protease inhibitor Kazal-type 1*
- TAC** – Tomografia axial computadorizada
- TG** – Triglicédeos
- US** – Ultrassonografia

ÍNDICE

Resumo	III
Abstract.....	IV
Lista de Abreviaturas.....	V
Introdução.....	1
Métodos	2
Etiologias.....	3
<i>Cálculos Biliares</i>	4
<i>Álcool</i>	5
<i>Hipertrigliceridemia</i>	6
<i>Autoimunidade</i>	8
<i>Hereditariedade</i>	10
<i>Fármacos</i>	12
<i>Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica</i>	13
<i>Trauma</i>	14
<i>Hipercalcemia</i>	15
<i>Isquemia</i>	16
<i>Infeção</i>	17
<i>Outras Causas Obstrutivas</i>	17
Conclusão	19
Bibliografia.....	20

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma doença inflamatória que atualmente se apresenta como uma das causas de hospitalização mais comum por patologia digestiva. É uma patologia com uma incidência crescente a nível mundial [1, 2], particularmente no sexo feminino, afetando cerca de 30 por 100.000 habitantes [1], apesar de a sua incidência variar bastante entre as populações de cada país, como é evidenciado por diferentes estudos [3, 4].

A mortalidade tem diminuído ao longo dos anos, apresentando atualmente valores de aproximadamente 2% [5]. A doença apresenta um curso autolimitado em aproximadamente 80% dos casos, sendo que os restantes 20% apresentam uma forma severa associada a morbidade e mortalidade significativas [6]. A mortalidade associada à PA superior em determinados subgrupos de doentes, nomeadamente os idosos, aqueles com mais e com comorbidades mais severas [7, 8], nos que desenvolvem infeções hospitalares e naqueles com episódios mais severos.

A identificação e diferenciação das diferentes etiologias de PA é importante, pois permite a utilização de estratégias terapêuticas específicas e permite a eliminação de causas que possam agravar ou tornar a doença recorrente, sendo que diferentes etiologias devem ser abordadas como entidades distintas, alterando o prognóstico do doente [9].

Em diversos casos, a etiologia da PA não consegue ser estabelecida e a proporção de doentes na qual se considera a pancreatite como idiopática aumenta com a idade. Um conjunto de diferentes cofatores pode contribuir para uma pancreatite inexplicável, incluindo polimorfismos genéticos não identificados, exposição a fumos e outras toxinas ambientais [10] e ainda os efeitos de comorbidades frequentemente associadas com PA (obesidade e diabetes), sendo que a sua importância é cada vez mais valorizada [11]. A obesidade mórbida é um fator de risco para pancreatite aguda [5, 8] e a diabetes mellitus tipo 2 aumenta o risco de PA em 2 a 3 vezes [5]. Estes cofatores, além de aumentarem o risco de desenvolvimento de PA, também demonstraram estar associados a um aumento da severidade da doença e da incidência de complicações secundárias [12].

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das diversas informações sobre as diferentes causas de PA, reunindo as informações essenciais sobre as principais causas, tentando dar ênfase a etiologias raras sobre as quais têm surgido cada vez mais informação na comunidade médica.

MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica MEDLINE – PubMed. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Outubro de 2016 e Abril de 2017. As palavras-chave usadas foram: pancreatite aguda, etiologia, alcoólica, biliar, autoimune, hereditária, hipertrigliceridémica, hipercalcémica, colangeopancreatografia retrógrada endoscópica, isquémica, tóxica, microlitíase, disfunção do esfíncter de *Oddi*.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês, espanhol ou português e que foram publicados durante o período de Maio de 1991 e Março de 2017. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de artigos analisados.

ETIOLOGIAS

As causas de PA são numerosas e muito variadas. Determinar a sua etiologia é um componente essencial da avaliação diagnóstica por influenciar a abordagem do paciente, podendo esse diagnóstico resultar na eliminação do fator precipitante e prevenir a recorrência da doença. Além disso, diferentes causas apresentam diferentes histórias naturais da doença e diferentes complicações, podendo determinadas etiologias apresentar consequências a longo prazo.

A causa de uma pancreatite é identificada em cerca de 85% dos doentes [13]. Nos países desenvolvidos, aproximadamente 75% dos casos [14] devem-se a cálculos biliares e consumo álcool, com os cálculos biliares a serem mais frequentes em mulheres e o álcool nos homens [2]. Os restantes 10% de casos identificados devem-se a causas muito variadas, incluindo algumas como hipertrigliceridemia, hereditariedade, autoimunidade ou neoplasias, sendo que, em 15% não se consegue definir nenhuma causa específica, pelo que se denomina de Pancreatite Idiopática (PI).

Cálculos biliares	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)
Alcoolismo	Fármacos
Hipertrigliceridemia	Trauma
Genética	Infeção
Autoimunidade	Isquemia
Hipercalcemia	Veneno de escorpião
Fibrose cística	Neoplasias
Idiopática	Outras causas
Causas controversas	
Pâncreas <i>divisum</i>	Microlitíase/ Lama biliar
Disfunção do Esfíncter de <i>Oddi</i> (DEO)	

Tabela 1 - Etiologias de Pancreatite Aguda

Cálculos Biliares

A obstrução biliar causada pela presença de cálculos biliares é a causa mais comum de PA [2, 5]. Estes estão presentes em 35-65% da população do Estados Unidos da América e da Europa Ocidental [15, 16]. A maioria dos casos são ligeiros e autolimitados, no entanto aproximadamente 25% dos doentes com PA desenvolve falência multiorgânica e pancreatite biliar severa [2, 15, 16]. A incidência de PA biliar é superior no sexo feminino e está associada ao aumento da idade (sendo 3 vezes mais frequente aos 75 anos do que aos 20 anos) [17], o que a torna numa das principais causas a considerar num idoso com suspeita de pancreatite. A PA biliar é a primeira manifestação de doença das vias biliares em até 40% dos doentes que nunca tiveram um episódio prévio de cólica biliar [17] e pode necessitar de tratamento invasivo, nomeadamente CPRE.

As diferenças regionais na prevalência de cálculos biliares podem ser explicadas por diversos fatores, como suscetibilidade racial, clima ou incidência de obesidade, que estão relacionados com a frequência de doença do trato biliar. Os cálculos biliares de maior tamanho (> 5mm) tendem a permanecer na vesícula biliar, podendo causar colecistite. Por outro lado, os cálculos mais pequenos (< 5mm) têm uma probabilidade muito superior de migrar para ducto biliar comum [18], levando a uma obstrução ao nível do Ampola de *Vater* que vai provocar pancreatite pelo aumento da pressão intraductal e subsequente desregulação da atividade das enzimas pancreáticas [19]. Este mecanismo é partilhado também por outras causas reconhecidas, como a CPRE, ou ainda causas ainda não completamente provadas como o Pâncreas *divisum* ou a DEO. Apenas uma pequena percentagem de doentes com cálculos biliares desenvolve pancreatite, mas a doença resultante é tão grave como pancreatites causadas por outros agentes [20]. Em qualquer faixa etária, uma observação cuidada pode revelar que alguns casos de pancreatite considerada idiopática se devem, de facto, a cálculos muito pequenos [17].

O diagnóstico de PA biliar poderá ser feito quando há presença de icterícia, níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT), γ glutamil transferase e amilase sérica detetados por análises sanguíneas [21] e cálculos nas vias biliares visualizados por ultrassonografia (US), apesar de uma porção significativa de doentes apresentar testes de lesão hepática normais [22]. Numa meta análise de estudos que avaliaram os testes de lesão hepática em doentes com PA, a sensibilidade de um valor de atividade da ALT > 150 U/L como preditor de PA biliar foi de apenas 50% [23].

No mesmo sentido, a US também tem uma capacidade limitada de visualizar as vias biliares devido à presença de bolhas de gás na fase aguda da pancreatite e do pequeno tamanho dos cálculos, podendo, além disso, os cálculos já terem sido excretados. Assim, todas estas características tornam o diagnóstico de PA por cálculos biliares frequentemente difícil.

Álcool

O álcool é a segunda causa mais comum de pancreatite [2], com uma incidência superior nos homens em relação às mulheres [24]. O consumo prolongado (4 a 5 bebidas diárias por um período superior a 5 anos) é necessário para a ocorrência de pancreatite associada ao consumo de álcool. Apesar de esta associação ser reconhecida há mais de 100 anos [25], atualmente ainda não é totalmente compreendida a forma como o álcool causa a doença, pensando-se que existam mecanismos de toxicidade direta e imunológicos na sua gênese [24].

Um estudo recente demonstrou que o álcool está associado ao aparecimento de PA numa relação dose dependente [26], mas o risco de pessoas com grande ingestão de álcool ao longo da vida de desenvolverem PA é de apenas 2% a 5% [27]. Noutro estudo, após um doente ter o primeiro episódio de PA, o risco de progressão para Pancreatite crónica (PC) era de 14% com abstinência ou consumo ocasional, ao passo que se mantinha em 23% no consumo diário mais reduzido e em 41% nos doentes que mantinham o mesmo nível de consumo [28], demonstrando a relação entre o consumo de álcool e o risco de desenvolver ataques recorrentes [29]. Na maioria dos casos, a PC já se desenvolveu e o surgimento de um episódio de PA não é mais do que uma exacerbação da mesma. Também *Yadav* (2011) relatou a existência de uma associação entre o consumo de álcool e o risco de desenvolver doença, sendo que a doença recorrente estava mais associada à continuação do consumo após o primeiro episódio. Ele refere também que apenas 15% a 20% dos doentes evolui para PC, estando esta progressão associada aos doentes com ataques recorrentes, fumadores e doentes que continuam a consumir álcool [30].

Apesar de uma grande proporção da população ingerir álcool, apenas uma pequena parte desenvolve pancreatite. Este facto sugere que exista uma grande variedade interindividual explicada pela presença de cofatores, não sendo o abuso crónico do álcool capaz de causar PA [31], mas apenas uma forma de sensibilização do pâncreas a outros fatores ambientais. O fator ambiental ao qual mais tem sido dada atenção é o tabagismo. Apesar de ser controverso qual o verdadeiro papel do tabagismo na PA, existe um consenso geral que este leva a uma progressão mais acelerada da doença [32]. Segundo um estudo recente realizado por *Ahmed Ali et al* (2016), um em cada seis doentes desenvolve pancreatite recorrente após um episódio de

pancreatite alcoólica e um em cada doze desenvolve PC ao fim de 5 anos. O tabaco foi o fator predominante para o risco de pancreatite recorrente, ao passo que a combinação entre o tabaco e a continuação do consumo de álcool apresentava o risco cumulativo mais elevado para a doença crónica [33]. Assim, os doentes devem ser aconselhados a deixar o consumo de bebidas alcoólicas, mas também deve ser realçada a importância da cessação tabágica, tanto a nível de prevenção primária como secundária [30, 33].

Não estando o mecanismo fisiopatológico da doença totalmente desvendado, é já conhecido que o álcool propicia à precipitação de secreções pancreáticas e à formação de tampões de proteínas nos ductos pancreáticos devido às alterações na listostatina (secretada pelas células acinares), na glicoproteína 2 e a disfunções no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) [31]. Estudos experimentais demonstraram que o álcool altera a interação do conteúdo de enzimas digestivas e enzimas lisossomais nas células acinares e desestabiliza os organelos que as contêm [31]. Este fenómeno vai aumentar o potencial de contacto entre os dois tipos de enzimas e facilitar a ativação intracelular prematura das enzimas digestivas. Estes efeitos do álcool estão provavelmente relacionados com a capacidade do pâncreas de metabolização do etanol que, pela metabolização oxidativa leva à produção de espécies reativas de oxigénio e acetaldeído e pela metabolização não oxidativa leva à produção de ácidos gordos etil éster [25]. A produção destes metabolitos são, possivelmente, a causa do efeito tóxico do álcool nas células acinares. Também ocorre ativação das células estrelares pancreáticas pelo álcool e pelos seus metabolitos, levando-as a adquirir o fenótipo miofibroblasto-*like*, que vai produzir citoquinas que contribuem para o processo inflamatório associado a PA [34].

Hipertrigliceridemia

A hipertrigliceridemia (HTG) é considerada a terceira causa mais comum de PA. No entanto, a sua incidência varia bastante entre diferentes estudos, possivelmente devido aos métodos de deteção de HTG, o *timing* de amostragem e a população estudada. Segundo um conjunto de 5 estudos, a pancreatite hipertrigliceridémica (PHTG) representa cerca de 1% a 7% dos casos de PA [35-39], sendo que a sua percentagem está a aumentar mundialmente [40, 41]. É ainda considerada a causa de pancreatite gestacional em 56% dos casos [42].

Não existe um limite claro para o qual a HTG causa PA, no entanto, como são necessárias grandes concentrações de quilomicrons, a HTG severa é definida como níveis de triglicérides superiores a 1000 mg/d (11,3 mmol/l), sendo este o valor de referência necessário para a

considerar como causa [14, 43]. O risco de PA é de aproximadamente 5% em doentes com triglicérides (TG) séricos >1000 mg/dl e 10-20% quando >2000 mg/dl [44]. O nível de TG está também associado à severidade da doença, sendo que maiores níveis de TG estão associados a uma apresentação mais severa da doença e, possivelmente, a um pior prognóstico [45]. A dificuldade do diagnóstico está também muitas vezes associada à rápida descida (em 24 a 48 horas) dos TG aquando do tratamento com jejum e administração de fluídos não calóricos.

Os doentes que se apresentem com HTG severa devem ser avaliados para a presença de uma alteração genética do metabolismo dos lípidos. A PHTG surge habitualmente a partir de um fator precipitante agudo, como consumo de álcool ou um mau controlo glicémico em diabéticos, no contexto de uma hiperlipidemia familiar. Além dos fatores referidos, também a gravidez, o uso de contraceptivos orais e a obesidade podem ser fatores que predispõem à doença [46]. As hiperlipidemias tipo I, IV e V são as mais frequentemente envolvidas, podendo os tipo I e V estar associados a PA sem fator precipitante, ao passo que o tipo IV geralmente requer outro fator que eleve os níveis de TG [46]. A hiperlipidemia tipo I pode-se apresentar na infância e é causada por um gene autossómico recessivo e está associada a um défice de Apolipoproteína C-II. A hiperlipidemia tipo IV, também conhecida por hipertrigliceridemia familiar, é uma doença autossómica dominante com apresentação mais frequente na idade adulta.

O mecanismo fisiopatológico é ainda pouco compreendido, sendo que a teoria atualmente aceite já tem várias décadas e sugere que a acumulação de ácidos gordos no pâncreas, resultante do excesso de triglicérides hidrolisados pela lípase pancreática, vai causar lesão das células acinares e dos capilares pancreáticos. A lesão da vasculatura vai levar a isquemia, com a criação de um ambiente ácido que reforça a toxicidade dos ácidos gordos livres [47]. Um estudo recente em população chinesa identificou uma variante do gene CFTR e um polimorfismo do promotor do gene do Fator de Necrose Tumoral como fatores de risco independentes para a PHTG [48].

Autoimunidade

A pancreatite autoimune (PAI) é um tipo de pancreatite que se apresenta de forma crónica, sendo incomum a ocorrência de crises agudas. Clinicamente, caracteriza-se pela presença frequente de icterícia obstrutiva, geralmente indolor ou com um ligeiro desconforto epigástrico, um denso infiltrado linfoplasmocítico ou granulocítico e fibrose a nível histológico no pâncreas. A nível terapêutico apresenta uma elevada taxa de resposta aos corticosteroides [49-51]. Atualmente, existem duas variantes da PAI que são denominadas por Tipo 1 e Tipo 2.

Inicialmente, o termo PAI foi usado por *Yoshida et al* (1995) para descrever uma doença responsiva aos corticoides com características de autoimunidade [52], tendo essa doença sido associada a níveis elevados de IgG4 por *Hamano et al* (2001) [53]. Posteriormente, foi demonstrado que não só o pâncreas mas também outros órgãos apresentavam um infiltrado semelhante e que a PAI faria então parte de uma doença multissistémica posteriormente denominada *IgG4- related disease* (IgG4-RD) [54]. Os estudos na Europa e América demonstraram a presença de dois padrões histológicos, um referido como pancreatite esclerosante linfoplasmocítica (PELP), que coincidia com as descrições de doentes japoneses, e outro como pancreatite ductal central idiopática (PDCI) ou PAI com lesão epitelial granulocítica, que tinha sido relatada na Europa [55, 56]. Assim, a partir de 2009, foram oficialmente reconhecidos dois tipos de PAI, a tipo 1 (PELP) e a tipo 2 (PDCI) [56, 57].

A PAI tipo 1 é diagnosticada tipicamente numa idade mais tardia, frequentemente acima dos 50 anos, com uma predominância do sexo masculino de 3 para 1. A sua forma de apresentação mais comum é icterícia indolor, presente em 60-75% dos casos [49]. Clinicamente, a PAI tipo 1 é considerada uma manifestação pancreática da *IgG4-RD*, caracterizada por aumento do pâncreas, níveis elevados de IgG4 sérico e lesões extrapancreáticas frequentes (ex.: colangite esclerosante, sialadenite esclerosante, fibrose retroperitoneal, ou ainda lesões noutros órgão como rins, glândula tiroide, glândulas lacrimais, globo ocular, pulmões ou próstata [58]) associadas a infiltração abundante de plasmócitos IgG4+ [59, 60]. Histologicamente consiste numa pancreatite esclerosante linfoplasmocítica, sendo que o infiltrado pode envolver os lobos, os ductos ou o tecido adiposo peripancreático. Fibrose “*swirling*” e fibrose obliterativa são também achados histológicos característicos [61-63]. Os principais diagnósticos diferenciais num doente com PAI tipo 1 incluem cancro do pâncreas, PI, colangite esclerosante primária e colangiocarcinoma, sendo, portanto, necessário excluir as patologias associadas a malignidade [64].

A PAI tipo 2 é um tipo de PAI descrito recentemente [63, 65]. Este é muito menos frequente, é tipicamente diagnosticada em idades mais jovens e não apresenta predominância de sexo [49]. A apresentação clínica é limitada ao pâncreas, sendo icterícia (secundária à compressão extrínseca do ducto biliar comum) a forma mais frequente de indicação para início de terapia. [49]. A PAI tipo 2 apresenta um padrão histológico de pancreatite ductal central idiopática, sendo também referido como PAI com lesões epiteliais granulocíticas. A inflamação é centrada no sistema pancreático exócrino, com infiltração neutrofílica no lúmen e no epitélio dos ductos interlobulares como principal característica, podendo mesmo levar à obliteração dos ductos [66, 67]. Apesar de estar presente um aumento do pâncreas devido à inflamação, a presença de plasmócitos IgG4+ é muito rara ou inexistente. Neste tipo de PAI não se verifica elevação dos valores séricos de IgG, presença de auto anticorpos ou envolvimento de qualquer outro órgão, com exceção da doença inflamatória intestinal, predominantemente colite ulcerosa, que está presente em 15% dos casos [68].

Não existe um teste diagnóstico definitivo de PAI e o seu maior desafio prende-se com as suas semelhanças com o cancro pancreático. Baseado nos achados frequentemente associados à doença, a Associação Internacional de Pancreatologia criou o *International Consensus of Diagnostic Criteria* (ICDC) que envolve 5 parâmetros: imagens do parênquima (por Tomografia Axial Computorizada (TAC)) e do ducto (por CPRE), serologia, envolvimento de outros órgãos, histologia do pâncreas (obtida por biópsia através de ecoendoscopia) e resposta à terapêutica com corticoides. Apesar da sua difícil aplicação, o ICDC é o método mais sensível de diagnóstico diferencial entre PAI tipo 1 e tipo 2 [50]. Tendo em conta as características da PAI tipo 1, entre os vários critérios propostos, um deles é o *Comprehensive Diagnostic Criteria* para IgG4-RD. Este faz o diagnóstico definitivo, provável ou possível de acordo com uma combinação de: 1) aumento do órgão, massas ou lesões nodulares no pâncreas; 2) concentrações séricas de IgG4 maiores ou iguais a 135 mg/dL; 3) achados histológicos – marcada infiltração linfocítica e plasmocítica e fibrose; infiltração de plasmócitos IgG4+ num rácio IgG4+/IgG de 40% e com >10 plasmócitos IgG4/ CAA [59].

Aproximadamente 30% dos doentes melhora espontaneamente sem corticoterapia [69]. Assim, esta é recomendada nos doentes com icterícia obstrutiva, dor abdominal ou dorsal ou com presença de lesões extrapancreáticas sintomáticas [70]. A maioria dos pacientes (mais de 90%) responde bem à terapia inicial com corticoides e atinge um estado de remissão. Após remissão, os doentes tipo 1 apresentam taxas de recorrência elevadas (30-50% em 6 a 12 meses), ao passo que os tipo 2 raramente recorrem [70, 71].

Hereditariedade

A Pancreatite Hereditária (PH) é uma causa rara de PA, pancreatite recorrente ou PC que se caracteriza por apresentação em idade jovem, em muitos casos sem um fator desencadeante identificado. No passado, muitos dos doentes eram caracterizados como tendo PI, mas atualmente a PH pode ser identificada devido ao aumento de disponibilidade e especificidade de testes genéticos. Além dos testes genéticos, o diagnóstico pode ser feito se o doente apresentar história de PA recorrente ou PC diagnosticada em dois familiares de 1º grau ou em três familiares de 2º ou mais grau, englobando pelo menos duas gerações [72].

Apesar da sua incidência mundial ainda ser desconhecida, existem diversos estudos sobre a mesma em determinados países. Um estudo realizado na Índia em 2015 determinou que crianças que recorreram a um determinado hospital e foram diagnosticadas com PI aguda, recorrente e crónica tinham uma associação com PH em, respetivamente, 33%, 45,4% e 54,4% dos casos [73].

A PH apresenta-se inicialmente como uma PA recorrente com inflamação do pâncreas, manifestada através de dor, náuseas e vômitos. Com o tempo, o número de recorrências aumenta e o pâncreas sofre mais lesão e distorção dos ductos, podendo-se desenvolver manifestações de PC como fibrose, calcificação do parênquima, estenose dos ductos e coleções de fluido peripancreático [74]. A PH apresenta também um risco aumentado de cancro do pâncreas, sendo o mais frequente o adenocarcinoma ductal. Os doentes apresentam um risco 50 a 70 vezes superior, com uma idade de instalação entre os 7 e 30 anos após o início da doença [75].

A PH é causada por mutações genéticas que alteram o equilíbrio natural entre as proteases excretadas e os seus inibidores, levando a uma autodigestão do parênquima pancreático. Inúmeros defeitos genéticos já foram descobertos e os seus padrões de hereditariedade descritos. Estas mutações têm penetrância variável mas tipicamente elevada [74]. O padrão de hereditariedade mais comum é autossómico dominante, sendo maioritariamente associado à mutação do gene *PRSSI*. O padrão autossómico recessivo é menos comum. O último padrão que foi descrito é do tipo complexo, no qual os fatores ambientais, que se associam a alterações genéticas, são necessários para se desenvolver PH [74].

Em aproximadamente 80% dos doentes com PH tem sido encontrada a mutação do gene *PRSSI* [76-79]. Este gene codifica a tripsina catiónica, a isoforma mais comum de tripsina secretada pelo pâncreas, que tem o papel de ativar em enzimas digestivas os zimogénios

produzidos pelo pâncreas. O tripsinogénio é a forma inativa da tripsina e a sua conversão prematura pode levar a um processo de ativação de enzimas antes da sua excreção, levando a autodigestão do parênquima. Existem diversos mecanismos de defesa contra a conversão precoce do tripsinogénio em tripsina, mas as mutações genéticas do gene *PRSSI* interferem com estes mecanismos, predispondo a uma pancreatite. Já diversas mutações foram identificadas e mais continuam a ser descobertas, mas as mais comuns incluem a mutação *R122H* (78% das mutações), a *N291* (12% das mutações) [77, 80] e a *A12V* [81].

Outro gene também associado à PH é o *serine protease inhibitor Kazal-type 1 (SPINK1)*. Este gene codifica uma proteína de fase aguda que é um inibidor da tripsina expresso nas células acinares do pâncreas. Esta proteína tem o papel de inibir a ativação de enzimas pancreáticas pela tripsina prematuramente convertida. A perda de função deste gene aumenta a suscetibilidade à pancreatite [82, 83]. As mutações mais comuns associadas são a *N34S*, a *P55S* (mais comum na Europa e América) e a *IVS3+2TC* (mais comum na Ásia) [84]. Apenas uma minoria destas mutações causam diretamente PH, estando a maioria associada a um aumento de suscetibilidade [85].

Mutações no gene *CFTR* associado à fibrose cística (FC) também estão associados ao desenvolvimento de PH. A FC é uma doença multissistémica causada por mutações no gene *CFTR* que se manifesta por secreções excessivas e espessas, fraca *clearance* mucociliar e subsequente doença pulmonar e infeção. Pode também haver diminuição da secreção de insulina e enzimas digestivas devido a baixo volume de líquido pancreático, assim como precipitação de proteínas, levando a obstrução dos ductos. Esta combinação de anormalidades resulta em diabetes *mellitus* e insuficiência pancreática exócrina, encontrada em 85-95% dos doentes com FC. Nos restantes doentes com o parênquima pancreático intacto, estima-se que 10-20% venham a ter uma pancreatite. Além disso, cerca de 1,2% de todos os doentes com FC experienciam pancreatite ao longo da sua vida [86, 87]. A pancreatite causada pelo gene *CFTR* pode também ocorrer independentemente da síndrome de FC, ou seja, em doentes que não apresentam as manifestações de FC [86, 88].

A *chymotrypsin C (CTRC)* é uma protéase segregada pelas células acinares pancreáticas que degrada a tripsina em tripsinogénio [89], sendo mais um exemplo de um mecanismo de proteção. Mutações no gene da *CTRC* levam à sua perda de função. Existem numerosas mutações da *CTRC* e variantes patogénicas que atuam por diversos mecanismos [90]. Tal como a mutação *SPINK1*, as mutações *CTRC* podem não causar PH mas aumentam o risco por interação com mutações *SPINK1* ou fatores ambientais [90].

Existem diversos genes menos estudados que se pensa causarem PH quando mutados [91]. O *Calcium Sensing Receptor (CaSR)* apresenta um papel essencial na homeostasia do cálcio e na estabilidade da tripsina e do tripsinogénio, sendo que vários estudos apontam que mutações neste gene podem predispor a PH por um padrão complexo [92, 93]. Também uma mutação de alto risco na *claudin-2* localizada no cromossoma X foi associada a um risco aumento de recorrência de PA [24]. Outro defeito genético de alto risco foi detetado na carboxipeptidase A1, que confere um risco aumentado de desenvolver pancreatite por uma alteração no *folding* da tripsina [94].

Mais mutações continuam a ser descobertas devido aos inovadores mecanismos de sequenciação. Os mecanismos pelos quais estas mutações induzem doença ainda são apenas parcialmente conhecidos, muito devido à sua raridade. No entanto, frequentemente é a associação destas mutações com os fatores ambientais que origina a forma clínica de pancreatite [74].

Fármacos

Mais de 500 fármacos já foram reportados como podendo ter como efeito secundário uma PA [95]. Um grande número de fármacos já foi associado a episódios de PA, pelo que esta etiologia representa 3% a 5% dos casos [96, 97]. No entanto, apesar de alguns fármacos serem considerados como possíveis causadores de PA baseado em estudos randomizados e ensaios clínicos, a maioria dos fármacos é implicada com base em casos clínicos que sofrem de uma combinação de critérios inadequados para o diagnóstico de PA, ineficácia em excluir outras etiologias de PA e ausência de *rechallenge* do fármaco [98], levantando dúvidas sobre qual será a relevância efetiva dos fármacos na origem de PA [99]. Assim, a PA por fármacos constitui, provavelmente, menos de 1% dos casos [100].

Badalov et al (2007) publicaram uma extensa revisão dos casos clínicos publicados na literatura e, usando critérios baseados na presença de *rechallenge*, latência e número de casos reportados, fizeram uma classificação dos fármacos em 5 categorias “baseadas na evidência” [98]. No grupo dos fármacos mais associados a PA incluem-se a azatioprina, 6-mercaptopurina, ácido valpróico, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti inflamatórios não esteróides (AINEs) e mesalamina [98, 101, 102]. Dados recentes contradizem a ideia de que os análogos do *glucagon-like peptide 1* causam PA [103]. Uma meta análise recente mostrou ainda uma associação entre o aumento de incidência de PA em doentes com Diabetes Mellitus tipo II tratados com gliptinas [104].

A maioria dos casos de PA são ligeiros a moderados e o seu tratamento passa por retirar o agente potencialmente causador juntamente com medidas de suporte, sendo que uma falha na identificação do fármaco pode resultar em atrasos críticos. A prevenção dos casos e o seu tratamento requerem um conhecimento atual sobre os fármacos com o maior nível de evidência de associação com o desenvolvimento de pancreatite [105]. Se o caso se resolver após a descontinuação do fármaco, o nível de suspeita de este ser o agente causador aumenta. Um diagnóstico firme pode ser estabelecido se a pancreatite recorrer com a reintrodução do fármaco [98]. É também comum os doentes estarem a tomar um ou mais fármacos quando são admitidos no hospital por PA, o que torna difícil determinar qual é o responsável [106]. Atualmente, a investigação clínica está focada em desvendar quais os mecanismos moleculares pelos quais ocorre a PA por fármacos e quais as suas sequelas clínicas [105].

Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

A CPRE é responsável por cerca de 2% dos casos de PA [107]. Esta é considerada a sua complicação mais comum, reportada em 2-8% dos pacientes (entre 2-4% nos de baixo risco e entre 4-8% nos de alto risco) [108, 109]. Uma meta análise recente reportou uma taxa de incidência de 9,7%, com uma mortalidade de 0,7% [110].

Há diversas abordagens usadas que podem diminuir a sua incidência, nomeadamente uma seleção criteriosa dos doentes, de forma a evitar CPRE desnecessárias, o uso de dados epidemiológicos para identificar os fatores de risco mais relevantes e o uso de medidas endoscópicas e farmacológicas preventivas.

A PA pós CPRE é diagnosticada pelo desenvolvimento de sinais e sintomas de pancreatite associados e elevação das enzimas pancreáticas. No entanto, a amílase sérica pode estar elevada após uma CPRE em até 75% dos doentes [108]. Assim, foram criados dois consensos para ajudar a definir a classificação de PA pós CPRE, os Critérios de *Cotton* (1991) [111] e a Classificação de Atlanta [40], sendo que ambos são aceites pela Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal, apesar de nenhuma delas ser considerada perfeitamente apropriada [112].

O mecanismo que causa a pancreatite é ainda pouco conhecido, mas diversas teorias englobando a obstrução mecânica da papila ou do esfíncter pancreático devido à instrumentação e a lesão hidrostática criada pela injeção de contraste, água e químicos têm sido consideradas [108].

Segundo diversos estudos, vários fatores levam um doente a ser considerado de alto risco, nomeadamente uma idade jovem, sexo feminino, suspeita ou prova de DEO, PA pós CPRE prévia e pancreatite recorrente [108, 109, 113, 114]. Também o procedimento em si pode aumentar o risco, tendo um estudo demonstrado que nos doentes que só necessitaram 5 ou menos tentativas de canulação a incidência de PA foi de 3,3%. Por outro lado, nos que necessitaram de 20 ou mais tentativas, a incidência foi de 14,9% [115], associando a dificuldade da canulação a um risco aumentado de pancreatite [108, 109, 114].

Após muitos ensaios clínicos realizados, estudos recentes vêm confirmar os AINEs, nomeadamente administração de indometacina por via retal, como os agentes de prevenção de PA pós CPRE mais confiáveis e benéficos [116-118]. Uma meta análise recente demonstrou que a indometacina não é apropriada a todos os doentes, sendo mais segura e eficaz nos doentes de alto risco, devendo ser preferencialmente administrada antes da CPRE [119]. Apesar de existir um certo grupo de técnicas que se pensa estarem associadas a uma menor incidência de PA, a colocação de um *stent* profilático no ducto pancreático é o procedimento mais eficaz de prevenção. Este facto tem sido demonstrado em vários estudos, incluindo uma meta análise que evidenciou uma redução de risco de 63% nos doentes de risco elevado e médio [120].

Os inibidores da secreção pancreática somatostatina e octreótido têm sido testados para a prevenção de PA, com vários estudos a comprovar o seu efeito clínico benéfico em casos selecionados [121-124]. Também os inibidores da protease gabexato e ulinastatina têm sido propostos como agentes profiláticos, no entanto, apesar de alguns estudos apontarem para a sua possível utilidade clínica, este tema ainda carece de uma investigação mais aprofundada [125-127]. A gestão clínica destes casos de PA é similar aos casos por outras etiologias [128].

Trauma

O pâncreas é um órgão no qual é incomum surgirem lesões por trauma, ocorrendo entre 0,2-3,1% dos traumas, dependendo do mecanismo da lesão [129, 130]. Este tipo de lesão está associado a morbidade e mortalidade elevadas em caso de atraso no diagnóstico, classificação incorreta da lesão ou atraso no tratamento [131, 132]. A deteção precoce de uma disrupção no ducto pancreático principal (DPP) é de grande importância pois pode levar a complicações tardias, como a formação de pseudocistos pancreáticos, o que torna a integridade do DPP uma das principais variáveis para o método de abordagem dos doentes [133].

Apesar de, num doente que se apresente com uma suspeita de PA, o primeiro exame recomendado ser a US, no caso de suspeita de pancreatite por lesão traumática, o exame de primeira linha é a TAC [134]. O trauma do pâncreas costuma-se apresentar com as características de uma PA, no entanto, muitas vezes é difícil de reconhecer devido às lesões coexistente de outros órgãos intra abdominais e à sua localização retroperitoneal [135]. Uma elevação dos níveis de amílase após um trauma pancreático é tempo-dependente e elevações persistentes são o indicador mais fiável de trauma do pâncreas, apesar de não serem um indicador do nível de severidade [136].

As lesões do pâncreas são classificadas de acordo com o grau de lesão no parênquima e no sistema de ductos [135]. Pancreatite traumática, formação de pseudocistos, abcessos e estenoses do ducto são as complicações mais frequentes de um trauma do pâncreas [133]. Os episódios de PA também podem ocorrer após manipulação cirúrgica do pâncreas [137].

Hipercalcemia

Sendo o hiperparatiroidismo (HPT) a causa mais comum de hipercalcemia, a associação entre o HPT e a PA, apesar de já conhecida, continua a ser relativamente rara e controversa [138]. A representação desta etiologia no contexto global das diferentes etiologias de pancreatite aguda ainda não está bem definida devido à falta de estudos multicêntricos em grande escala. Atualmente, existe ainda um debate sobre qual o verdadeiro papel do HPT como causa de PA. Existem vários casos reportados na literatura [139, 140], assim como diferentes estudos que apoiam esta associação [141-144], considerando que a resolução do HPT leva à resolução de um caso de PA. No entanto, outros estudos contrariam-na, havendo um estudo que alega que os doentes com HPT requerem múltiplas influências genéticas e ambientais para que desenvolvam PA [145].

Um dos maiores estudos realizados é um estudo retrospectivo que analisou 1435 doentes que iam realizar cirurgia devido a HPT primário, em que 3,2% dos doentes apresentou PA sem outra causa evidente além de hipercalcemia [142]. Um estudo que fez uma análise cumulativa dos vários casos relatados de HPT e PA considera que existe uma maior taxa de pancreatite nos doentes hospitalizados com HPT do que nos doentes sem HPT [146]. Além do HPT, existem outras causas de hipercalcemia como doenças malignas, sarcoidose, intoxicação por Vitamina D, medicação com lítio e suplementos de cálcio [147-149] que poderão estar associadas à ocorrência de PA.

Num estudo realizado, *Felderbauer et al* (2008) relataram que apesar de a hipercalcemia ser considerada um fator de risco para PA, esta ocorria numa incidência pouco superior há da população geral. Através de um estudo genético dos doentes com HPT e PA, foi demonstrado que a PA ocorria numa incidência muito superior nos doentes com fatores genéticos como as mutações SPINK1 e CFTR, apontando para um menor impacto da hipercalcemia como causa de PA, considerando o autor que esta apenas aumenta ligeiramente o risco [150]. Também o CaSR tem sido proposto como possível fator patológico na hipercalcemia. Noutro estudo, o mesmo autor relatou a associação da mutação R896H CaSR com doentes com pancreatite crónica, passando esta mutação a ser considerada como conferindo suscetibilidade para a doença [145].

Não existe um valor de cálcio universalmente definido para o qual se considera como causa de uma PA, mas valores de cálcio total superiores a 2,85 mmol/l ou de cálcio ionizado maiores do que 1,50 mmol/L são geralmente considerados como indicação para tratamento [151]. A prevenção de PA associada a hipercalcemia é possível através do tratamento adequado da doença de base, no entanto, o tratamento nem sempre previne que haja uma evolução da doença para PC [142].

Através de diferentes estudos experimentais, a linha geral de pensamento acerca da fisiopatologia da doença considera que a hipercalcemia leva a uma ativação intrapancreática da tripsina, causando lesão no pâncreas e sensibilizando este para uma pancreatite. Deste modo, a pancreatite resulta de uma combinação de fatores genéticos com fatores ambientais [146].

Isquemia

A PA isquémica é uma causa independente importante, mas rara, de pancreatite. Um episódio de isquemia do pâncreas pode ocorrer não só como um fenómeno secundário durante a progressão de uma PA, mas também ser a causa primária de pancreatite, como está bem definido pela PA pós transplante [152]. Além desta causa, existem várias outras que podem estar associados com isquemia pancreática, levando a uma subsequente inflamação, já tendo sido documentados casos devido a choque hemorrágico (hemorragia pós parto e rotura de aneurisma da aorta), cardiogénico e séptico [153-155], doença falciforme [156], oclusão ateroembólica dos vasos pancreáticos [155, 157], em vasculites como Lupus Eritematoso Sistémico [158], Poliartrite Nodosa [159], consumo de cocaína [160] e em estados de hipercoagulabilidade, como Síndrome antifosfolípídico [161]. Também complicações intra cirúrgicas (hipotensão) e pós cirúrgicas (oclusão dos vasos mesentéricos) podem ser causas de

PA isquêmica [155]. No entanto, fatores como disfunção multiorgânica grave, que a acompanham frequentemente, principalmente em doentes em Unidades de Cuidados Intensivos, e o facto de ser uma etiologia pouca frequente de PA tornam esta entidade difícil de reconhecer. Apesar de ser uma entidade pouco frequente, por observação de alguns casos clínicos, aparenta ter uma taxa de mortalidade elevada [155]. A gravidade da lesão pancreática está intensamente dependente da duração da isquemia pancreática [162].

Nestes casos, a realização de um TAC com contraste para visualizar a perfusão pancreática é de grande importância, tomando especial atenção ao tronco celíaco e a artéria mesentérica superior [163]. O tratamento é feito de acordo com a terapia habitual de uma PA, com a vantagem de, nestes casos, poder ser realizado um tratamento dirigido à causa [164].

Infeção

Vírus (vírus da Imunodeficiência Humana, Citomegalovírus, Herpes *Zoster* vírus II, vírus da Hepatite B, *Coxsackie* vírus, Paramixovírus da parotidite infecciosa, Varicela *Zoster* vírus), bactérias (*Mycoplasma*, *Salmonella typhi*, *Leptospira*, *Legionella*), fungos (*Aspergillus*) e parasitas (*Toxoplasma*, *Cryptosporium*, *Ascaris Lumbricoides*) têm todos sido associados com a ocorrência de episódios PA [165].

Outras Causas Obstrutivas

Além da ocorrência de obstrução biliar pela presença de cálculos, outras causas obstrutivas têm sido associadas à PA, incluindo pâncreas *divisum*, disfunção do esfíncter de *Oddi*, tumores periampulares e cancro pancreático. Em idosos, devido ao maior risco de malignidade, a exclusão de tumores por métodos de imagem deve ser feita durante o primeiro episódio de PA.

A neoplasia mucinosa papilar intraductal é um tipo raro de tumor do pâncreas caracterizado pela proliferação de células produtoras de mucina que a secretam nos ductos. Este tumor pode-se apresentar por episódios recorrentes de PA causada pela obstrução temporária do ducto pancreático devido ao muco excessivamente viscoso [166].

Pâncreas *divisum* é uma anomalia congénita dos ductos pancreáticos que ocorre em cerca de 5-7% da população [167], ao qual tem sido associado um aumento do risco de PA [138]. Esta associação deve-se ao aumento da pressão intraductal que surge pelo aumento da resistência ao que fluxo através do ducto dorsal estreitado. No entanto, esta associação

permanece controversa porque 95% dos pacientes com pâncreas *divisum* não apresentam episódios de PA [168].

Disfunção do esfíncter de *Oddi* é uma causa controversa de PA, tendo sido sugerida como estando na origem de diversos dos casos de PA idiopática. A prova de que pressões elevadas no esfíncter de *Oddi* seriam capazes de causar pancreatite iria necessitar da demonstração de atividade anormal do esfíncter, assim como a resolução dos ataques após ablação do mesmo. Devido à incerteza do papel da DEO pancreática, têm sido fornecidos guias de investigação e tratamento, ainda que puramente especulativos. Segundo os critérios de ROMA IV, DEO pancreática pode ser considerada em doentes com PA recorrente documentada, após a exclusão de etiologias conhecidas e de anomalias estruturais e com elevadas pressões pancreáticas registadas por manómetro [169].

A lama biliar é um fluido viscoso que contem em suspensão pequenos cálculos, cristais de colesterol ou grânulos de bilirrubinato de cálcio e que pode ser detetado por US [170]. Apesar de maioria dos pacientes com lama biliar serem assintomáticos, esta é detetada com maior frequência em doentes com PA aparentemente idiopática. Já existe uma grande variedade de estudos realizados, no entanto ainda não se conseguiu definir qual a importância da microlitíase causada pela lama biliar como etiologia de PA recorrente idiopática. Estudos mais antigos relatam prevalências até 73% dos casos [171], no entanto, um estudo mais recente aponta para que esta causa represente apenas 13% dos casos PI recorrente [172].

CONCLUSÃO

A pancreatite aguda é uma doença com morbidade e mortalidade consideráveis, representando uma das principais causas de internamento por patologia digestiva. Existem diversas etiologias já definidas, como os cálculos biliares e o álcool, sobre as quais já se realizaram diversos estudos e as suas características são amplamente conhecidas pela comunidade médica. Por outro lado, ainda existem diversas causas controversas, como a hipercalcemia ou a disfunção do esfíncter de *Oddi*, não se sabendo se representam fatores de risco para o surgimento de uma pancreatite com origem multifatorial ou se representam a causa da doença. Também o papel de diversos genes ainda não está completamente definido pois, apesar de já estar estabelecido a sua associação à doença, em muitos dos casos, ainda não se conhece exatamente qual o seu real impacto. Algumas etiologias, como a pancreatite autoimune, surgiram recentemente e têm sido realizados cada vez mais descobertas no sentido de se conhecer melhor esta patologia. Outras etiologias, como as pancreatites infecciosa ou isquémica, apesar de raras, são necessárias estarem presentes no diagnóstico diferencial de modo a que possam ser abordadas da forma mais correta. A pancreatite de origem medicamentosa ainda está mal definida, pelo que são necessários mais estudos para perceber qual a exata associação de diversos fármacos com o surgimento de uma pancreatite aguda.

Assim, apesar de ser uma patologia frequente e muito estudada e de se terem feito avanços recentes relativamente a diversas etiologias, é necessário uma constante investigação para definir melhor quais os seus mecanismos fisiopatológicos e a sua representatividade no contexto global da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts, S., et al., *The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2013. **38**(5): p. 539-548.
2. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review*. *Pancreas*, 2006. **33**(4): p. 323-30.
3. Peery, A.F., et al., *Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(7): p. 1731-1741.e3.
4. Shen, H.N., C.L. Lu, and C.Y. Li, *Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study*. *Pancreas*, 2012. **41**(5): p. 696-702.
5. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(6): p. 1252-61.
6. Lund, H., et al., *Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2006. **41**(2): p. 234-238.
7. Krishna, S.G., et al., *Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: a propensity-matched study*. *The American journal of gastroenterology*, 2015.
8. Hong, S., et al., *Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis*. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2011. **23**(12): p. 1136-1143.
9. Weitz, G., et al., *Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes*. *JOP. Journal of the Pancreas*, 2015. **16**(2): p. 171-175.
10. Sadr-Azodi, O., et al., *Abdominal and total adiposity and the risk of acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study*. *The American journal of gastroenterology*, 2013. **108**(1): p. 133-139.
11. Spanier, B.M., M.G. Dijkgraaf, and M.J. Bruno, *Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2008. **22**(1): p. 45-63.
12. Martinez, J., et al., *Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis*. *Pancreatology*, 2004. **4**(1): p. 42-48.
13. Wang, G.-J., et al., *Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(12): p. 1427-1430.
14. Cappell, M.S., *Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy*. *Medical Clinics of North America*, 2008. **92**(4): p. 889-923.
15. Frey, C.F., et al., *The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001*. *Pancreas*, 2006. **33**(4): p. 336-344.
16. Toh, S., S. Phillips, and C. Johnson, *A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England*. *Gut*, 2000. **46**(2): p. 239-243.
17. van Erpecum, K.J., *Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006. **20**(6): p. 1139-1152.
18. Pezzilli, R., et al., *Lipase-amylase ratio does not determine the etiology of acute pancreatitis: another myth bites the dust*. *Journal of clinical gastroenterology*, 1998. **26**(1): p. 34-38.
19. Diehl, A.K., et al., *Gallstone size and risk of pancreatitis*. *Archives of internal medicine*, 1997. **157**(15): p. 1674-1678.
20. Lowenfels, A.B., P. Maisonneuve, and T. Sullivan, *The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis*. *Current gastroenterology reports*, 2009. **11**(2): p. 97-103.
21. Kimura, Y., et al., *Gallstone-induced acute pancreatitis*. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2010. **17**(1): p. 60-69.
22. Dholakia, K., C. Pitchumoni, and N. Agarwal, *How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis?* *Journal of clinical gastroenterology*, 2004. **38**(1): p. 81-83.
23. Tenner, S., H. Dubner, and W. Steinberg, *Predicting Gallstone Pancreatitis with Laboratory Parameters: A Meta-analysis*. *American Journal of Gastroenterology*, 1994. **89**(10).
24. Whitcomb, D.C., et al., *Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis*. *Nature genetics*, 2012. **44**(12): p. 1349-1354.

25. Clemens, D.L., et al., *Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment*. World journal of gastrointestinal pathophysiology, 2016. **7**(1): p. 48.
26. Kristiansen, L., et al., *Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study*. American journal of epidemiology, 2008. **168**(8): p. 932-937.
27. Coté, G.A., et al., *Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011. **9**(3): p. 266-273.
28. Takeyama, Y., *Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2009. **7**(11): p. S15-S17.
29. Pelli, H., et al., *Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(5): p. 614-621.
30. Yadav, D., *Recent advances in the epidemiology of alcoholic pancreatitis*. Current gastroenterology reports, 2011. **13**(2): p. 157-165.
31. Apte, M.V., R.C. Pirola, and J.S. Wilson, *Mechanisms of alcoholic pancreatitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2010. **25**(12): p. 1816-1826.
32. Rebours, V., et al., *Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship*. Pancreas, 2012. **41**(8): p. 1219-1224.
33. Ahmed Ali, U., et al., *Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(5): p. 738-46.
34. Lankisch, P.G., M. Apte, and P.A. Banks, *Acute pancreatitis*. Lancet, 2015. **386**(9988): p. 85-96.
35. Ivanova, R., et al., *Triglyceride levels and apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012. **11**(1): p. 96-101.
36. Fortson, M.R., S.N. Freedman, and P.D. Webster III, *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis*. American Journal of Gastroenterology, 1995. **90**(12).
37. Nagayama, D. and K. Shirai, [*Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis*]. Nihon Rinsho, 2013. **71**(9): p. 1602-5.
38. Athyros, V.G., et al., *Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis*. J Clin Gastroenterol, 2002. **34**(4): p. 472-5.
39. Anderson, F., S.Z. Mbatha, and S.R. Thomson, *The early management of pancreatitis associated with hypertriglyceridaemia*. S Afr J Surg, 2011. **49**(2): p. 82-4.
40. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Gut, 2013. **62**(1): p. 102-11.
41. Tai, W.-P., et al., *A Retrospective Research of the Characteristic of Hypertriglyceridemic Pancreatitis in Beijing, China*. Gastroenterology research and practice, 2016. **2016**.
42. Chang, C.-C., et al., *Acute pancreatitis in pregnancy*. Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed, 1998. **61**(2): p. 85-92.
43. Valdivielso, P., A. Ramírez-Bueno, and N. Ewald, *Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis*. European journal of internal medicine, 2014. **25**(8): p. 689-694.
44. Scherer, J., et al., *Issues in Hypertriglyceridemic Pancreatitis-An Update*. Journal of clinical gastroenterology, 2014. **48**(3): p. 195.
45. Wang, S.-H., et al., *Relationship between Plasma Triglyceride Level and Severity of Hypertriglyceridemic Pancreatitis*. PloS one, 2016. **11**(10): p. e0163984.
46. Yadav, D. and C. Pitchumoni, *Issues in hyperlipidemic pancreatitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2003. **36**(1): p. 54-62.
47. Kimura, W. and J. Mossner, *Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats*. Int J Pancreatol, 1996. **20**(3): p. 177-84.
48. Chang, Y.-T., et al., *Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis*. Clinical chemistry, 2008. **54**(1): p. 131-138.
49. Hart, P.A., et al., *Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis*. Gut, 2013. **62**(12): p. 1771-6.
50. Shimosegawa, T., et al., *International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology*. Pancreas, 2011. **40**(3): p. 352-8.
51. O'Reilly, D.A., et al., *Review of the diagnosis, classification and management of autoimmune pancreatitis*. World J Gastrointest Pathophysiol, 2014. **5**(2): p. 71-81.

52. Yoshida, K., et al., *Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis*. Dig Dis Sci, 1995. **40**(7): p. 1561-8.
53. Hamano, H., et al., *High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis*. N Engl J Med, 2001. **344**(10): p. 732-8.
54. Kamisawa, T., et al., *A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease*. J Gastroenterol, 2003. **38**(10): p. 982-4.
55. Notohara, K., et al., *Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(8): p. 1119-27.
56. Klöppel, G., et al., *Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions*. Journal of gastroenterology, 2010. **45**(8): p. 787-793.
57. Zhang, L., et al., *Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria*. Pancreas, 2011. **40**(8): p. 1172-1179.
58. Vlachou, P.A., et al., *IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations*. Radiographics, 2011. **31**(5): p. 1379-1402.
59. Umehara, H. and K. Okazaki, *Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease*, in *IgG4-Related Disease*. 2014, Springer. p. 35-39.
60. Stone, J.H., et al., *Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations*. Arthritis & Rheumatism, 2012. **64**(10): p. 3061-3067.
61. Umehara, H., et al., *A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details*. Modern Rheumatology, 2012. **22**(1): p. 1-14.
62. Deshpande, V., et al., *Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease*. Modern Pathology, 2012. **25**(9): p. 1181-1192.
63. Chari, S.T., et al., *Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document*. Pancreas, 2010. **39**(5): p. 549-554.
64. Hart, P.A., Y. Zen, and S.T. Chari, *Recent advances in autoimmune pancreatitis*. Gastroenterology, 2015. **149**(1): p. 39-51.
65. Kamisawa, T., et al., *Republished: recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2*. Postgraduate medical journal, 2014. **90**(1059): p. 18-25.
66. Sah, R.P., et al., *Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis*. Gastroenterology, 2010. **139**(1): p. 140-148.
67. Sugumar, A., G. Klöppel, and S.T. Chari, *Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis*. The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(9): p. 2308-2310.
68. Kamisawa, T., et al., *Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 809-14.
69. Sugumar, A. and S.T. Chari, *Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(5): p. 513-8.
70. Okazaki, K., et al., *Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis*. Pancreas, 2009. **38**(8): p. 849-866.
71. Okazaki, K., et al., *Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis*. Journal of gastroenterology, 2010. **45**(3): p. 249-265.
72. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004. **2**(3): p. 252-261.
73. Poddar, U., et al., *Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children*. Digestive and Liver Disease, 2015. **47**(8): p. 709-714.
74. Raphael, K.L. and F.F. Willingham, *Hereditary pancreatitis: current perspectives*. Clinical and Experimental Gastroenterology, 2016. **9**: p. 197.
75. Pearson, R.K., et al., *Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist?* Pancreas, 2003. **27**(1): p. 1-13.
76. Patel, M.R., A.L. Eppolito, and F.F. Willingham, *Hereditary pancreatitis for the endoscopist*. Therap Adv Gastroenterol, 2013. **6**(2): p. 169-79.
77. Rebours, V., et al., *The natural history of hereditary pancreatitis: a national series*. Gut, 2009. **58**(1): p. 97-103.

78. Howes, N., et al., *Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis*. Gastroenterol Clin North Am, 2004. **33**(4): p. 767-87.
79. Applebaum-Shapiro, S., et al., *Hereditary pancreatitis in North America: the Pittsburgh-Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group Study*. Pancreatology, 2001. **1**(5): p. 439-443.
80. Sossenheimer, M.J., et al., *Clinical Characteristics of Hereditary Pancreatitis in a Large Family, Based on High-Risk Haplotype*. American Journal of Gastroenterology, 1997. **92**(7).
81. Grocock, C.J., et al., *The variable phenotype of the p. A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families*. Gut, 2010. **59**(3): p. 357-363.
82. DiMagno, M.J. and E.P. DiMagno, *Chronic pancreatitis*. Current opinion in gastroenterology, 2005. **21**(5): p. 544-554.
83. Kume, K., et al., *Do genetic variants in the SPINK1 gene affect the level of serum PSTI?* Journal of gastroenterology, 2012. **47**(11): p. 1267-1274.
84. Shimosegawa, T., K. Kume, and A. Masamune, *SPINK1, ADH2, and ALDH2 gene variants and alcoholic chronic pancreatitis in Japan*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(s1): p. S82-S86.
85. Pfützer, R.H., et al., *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 2000. **119**(3): p. 615-623.
86. Ooi, C.Y. and P.R. Durie, *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis*. J Cyst Fibros, 2012. **11**(5): p. 355-62.
87. De Boeck, K., et al., *Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype*. Pediatrics, 2005. **115**(4): p. e463-9.
88. Rowntree, R.K. and A. Harris, *The phenotypic consequences of CFTR mutations*. Ann Hum Genet, 2003. **67**(Pt 5): p. 471-85.
89. Nemoda, Z. and M. Sahin-Tóth, *Chymotrypsin C (caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(17): p. 11879-11886.
90. Beer, S., et al., *Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk*. Gut, 2012: p. gutjnl-2012-303090.
91. Kanth, V.R. and D.N. Reddy, *Genetics of acute and chronic pancreatitis: an update*. World J Gastrointest Pathophysiol, 2014. **5**: p. 427-437.
92. Felderbauer, P., et al., *A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations*. BMC gastroenterology, 2003. **3**(1): p. 34.
93. Murugaian, E.E., et al., *Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(1): p. 117-121.
94. Witt, H., et al., *Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis*. Nature genetics, 2013. **45**(10): p. 1216-1220.
95. Lancashire, R.J., K. Cheng, and M.J. Langman, *Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17**(7): p. 887-93.
96. Barreto, S.G., L. Tiong, and R. Williams, *Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia*. Jop, 2011. **12**(6): p. 581-5.
97. Vinklerova, I., et al., *Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(10): p. 2977-81.
98. Badalov, N., et al., *Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(6): p. 648-61; quiz 644.
99. Grendell, J.H., *Editorial: drug-induced acute pancreatitis: uncommon or commonplace?* Am J Gastroenterol, 2011. **106**(12): p. 2189-91.
100. Tenner, S., *Drug induced acute pancreatitis: does it exist*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(44): p. 16529-16534.
101. Sorensen, H.T., et al., *Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(1): p. 111-6.

102. Eland, I.A., et al., *Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP)*. Scand J Gastroenterol, 2006. **41**(12): p. 1484-90.
103. Forsmark, C.E., *Incretins, Diabetes, Pancreatitis and Pancreatic Cancer: What the GI specialist needs to know*. Pancreatology, 2016. **16**(1): p. 10-3.
104. Tkac, I. and I. Raz, *Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2017. **40**(2): p. 284-286.
105. Jones, M.R., et al., *Drug-induced acute pancreatitis: a review*. The Ochsner Journal, 2015. **15**(1): p. 45-51.
106. Bertilsson, S. and E. Kalaitzakis, *Acute Pancreatitis and Use of Pancreatitis-Associated Drugs: A 10-Year Population-Based Cohort Study*. Pancreas, 2015. **44**(7): p. 1096-1104.
107. Cooper, S.T. and A. Slivka, *Incidence, risk factors, and prevention of post-ERCP pancreatitis*. Gastroenterol Clin North Am, 2007. **36**(2): p. 259-76, vii-viii.
108. Freeman, M.L. and N.M. Guda, *Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review*. Gastrointest Endosc, 2004. **59**(7): p. 845-64.
109. Anderson, M.A., et al., *Complications of ERCP*. Gastrointest Endosc, 2012. **75**(3): p. 467-73.
110. Kochar, B., et al., *Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials*. Gastrointest Endosc, 2015. **81**(1): p. 143-149.e9.
111. Cotton, P.B., et al., *Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus*. Gastrointest Endosc, 1991. **37**(3): p. 383-93.
112. Dumonceau, J.M., et al., *Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014*. Endoscopy, 2014. **46**(9): p. 799-815.
113. Cotton, P.B., et al., *Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years*. Gastrointest Endosc, 2009. **70**(1): p. 80-8.
114. Freeman, M.L., *Adverse outcomes of ERCP*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(6 Suppl): p. S273-82.
115. Vandervoort, J., et al., *Risk factors for complications after performance of ERCP*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(5): p. 652-6.
116. Sethi, S., et al., *A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis*. Pancreas, 2014. **43**(2): p. 190-7.
117. Puig, I., et al., *How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92922.
118. Elmunzer, B.J., et al., *A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis*. N Engl J Med, 2012. **366**(15): p. 1414-22.
119. Wan, J., et al., *How to select patients and timing for rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Gastroenterol, 2017. **17**(1): p. 43.
120. Mazaki, T., et al., *Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis*. J Gastroenterol, 2014. **49**(2): p. 343-55.
121. Li, Z.S., et al., *Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(1): p. 46-51.
122. Omata, F., et al., *Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis*. J Gastroenterol, 2010. **45**(8): p. 885-95.
123. Hu, J., et al., *Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis*. Front Pharmacol, 2016. **7**: p. 489.
124. Pan, S.B. and X.P. Geng, *[Meta-analysis: somatostatin for prophylaxis against post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2016. **54**(6): p. 466-472.
125. Zhang, Z.F., et al., *Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis*. Chin Med J (Engl), 2010. **123**(18): p. 2600-6.

126. Yoo, Y.W., et al., *The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis*. Gut Liver, 2012. **6**(2): p. 256-61.
127. Kubiliun, N.M., et al., *Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(7): p. 1231-9; quiz e70-1.
128. Reddy, N., et al., *Protocol-based medical management of post-ERCP pancreatitis*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(3): p. 385-92.
129. Heuer, M., et al., *Pancreatic injury in 284 patients with severe abdominal trauma: outcome, course, and treatment algorithm*. Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(7): p. 1067-76.
130. Akhrass, R., et al., *Pancreatic trauma: a ten-year multi-institutional experience*. Am Surg, 1997. **63**(7): p. 598-604.
131. Cirillo, R.L., Jr. and L.G. Koniaris, *Detecting blunt pancreatic injuries*. J Gastrointest Surg, 2002. **6**(4): p. 587-98.
132. Kao, L.S., et al., *Predictors of morbidity after traumatic pancreatic injury*. J Trauma, 2003. **55**(5): p. 898-905.
133. Bradley, E.L., 3rd, et al., *Diagnosis and initial management of blunt pancreatic trauma: guidelines from a multiinstitutional review*. Ann Surg, 1998. **227**(6): p. 861-9.
134. Venkatesh, S.K. and J.M. Wan, *CT of blunt pancreatic trauma: a pictorial essay*. Eur J Radiol, 2008. **67**(2): p. 311-20.
135. Linsenmaier, U., et al., *Diagnosis and classification of pancreatic and duodenal injuries in emergency radiology*. Radiographics, 2008. **28**(6): p. 1591-602.
136. Ilahi, O., G.V. Bochicchio, and T.M. Scalea, *Efficacy of computed tomography in the diagnosis of pancreatic injury in adult blunt trauma patients: a single-institutional study*. Am Surg, 2002. **68**(8): p. 704-7; discussion 707-8.
137. Toouli, J., et al., *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17 Suppl**: p. S15-39.
138. Domínguez-Muñoz, J.E., *Guidelines for the detection of the etiologic factor of acute pancreatitis*. Clinical Pancreatology: For Practising Gastroenterologists and Surgeons, 2005: p. 40-46.
139. Biondi, A., et al., *Acute pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism*. Updates Surg, 2011. **63**(2): p. 135-8.
140. Egea Valenzuela, J., et al., *Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases*. Rev Esp Enferm Dig, 2009. **101**(1): p. 65-9.
141. Koppelberg, T., et al., *[Pancreatitis in primary hyperparathyroidism (pHPT) is a complication of advanced pHPT]*. Dtsch Med Wochenschr, 1994. **119**(20): p. 719-24.
142. Carnaille, B., et al., *Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases*. Aust N Z J Surg, 1998. **68**(2): p. 117-9.
143. Agarwal, A., et al., *Pancreatitis in patients with primary hyperparathyroidism*. Indian J Gastroenterol, 2003. **22**(6): p. 224-5.
144. Jacob, J.J., et al., *Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work*. ANZ J Surg, 2006. **76**(8): p. 740-4.
145. Felderbauer, P., et al., *Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for "protective" (PRSS2) and "destructive" (CTRC) genetic factors*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011. **119**(1): p. 26-9.
146. Bai, H.X., et al., *The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis*. Journal of clinical gastroenterology, 2012. **46**(8): p. 656.
147. Kiehne, K. and U.R. Fölsch, *What Should Be Done to Prevent Relapses of Acute Pancreatitis?* Clinical Pancreatology: For Practising Gastroenterologists and Surgeons, 2005: p. 166-175.
148. Whitcomb, D.C., *Acute pancreatitis*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(20): p. 2142-2150.
149. Toouli, J., et al., *Guidelines for the management of acute pancreatitis*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. **17**(s1): p. S15-S39.
150. Felderbauer, P., et al., *Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(2): p. 368-74.

151. Kemppainen, E. and P. Puolakkainen, *Non-alcoholic etiologies of acute pancreatitis—exclusion of other etiologic factors besides alcohol and gallstones*. *Pancreatology*, 2007. **7**(2-3): p. 142-146.
152. Takeda, K., et al., *Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis*. *Pancreas*, 2005. **30**(1): p. 40-9.
153. Ceppa, E.P., K.C. Fuh, and G.B. Bulkley, *Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock*. *Curr Opin Crit Care*, 2003. **9**(2): p. 127-32.
154. Durrani, N.K., et al., *Gastrointestinal complications after ruptured aortic aneurysm repair*. *Am Surg*, 2003. **69**(4): p. 330-3; discussion 333.
155. Hackert, T., et al., *Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literature*. *The American Journal of Surgery*, 2009. **197**(4): p. 450-454.
156. Ahmed, S., et al., *Acute pancreatitis during sickle cell vaso-occlusive painful crisis*. *Am J Hematol*, 2003. **73**(3): p. 190-3.
157. Moolenaar, W. and C.B. Lamers, *Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas*. *Dig Dis Sci*, 1996. **41**(9): p. 1819-22.
158. Tominaga, N., et al., *Acute pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus: Successful treatment with plasmapheresis followed by aggressive immunosuppressive therapy*. *Pediatr Int*, 2008. **50**(1): p. 109-11.
159. Suresh, E., et al., *Acute pancreatitis with pseudocyst formation in a patient with polyarteritis nodosa*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(2): p. 386-8.
160. Gamo Villegas, R., et al., *[Pancreatitis in cocaine body-packers]*. *Rev Clin Esp*, 2001. **201**(1): p. 55-6.
161. Uthman, I. and M. Khamashta, *The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(11): p. 1641-7.
162. Obermaier, R., et al., *Ischemia/reperfusion-induced pancreatitis in rats: a new model of complete normothermic in situ ischemia of a pancreatic tail-segment*. *Clin Exp Med*, 2001. **1**(1): p. 51-9.
163. Balthazar, E.J., *Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation*. *Radiology*, 2002. **223**(3): p. 603-13.
164. Bazuro, G.E., et al., *Acute recurrent ischemic pancreatitis treated by stent-revascularization*. *J Clin Gastroenterol*, 2004. **38**(8): p. 726-7.
165. Parenti, D.M., W. Steinberg, and P. Kang, *Infectious causes of acute pancreatitis*. *Pancreas*, 1996. **13**(4): p. 356-371.
166. Retter, J., et al., *Acute recurrent pancreatitis curtaining an intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas*. *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES*, 2007. **16**(4): p. 445.
167. Lehman, G. and S. Sherman, *Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives*. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 1995. **5**(1): p. 145.
168. Fogel, E.L., et al., *Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum?* *Pancreas*, 2007. **34**(1): p. 21-45.
169. Cotton, P.B., et al., *Gallbladder and sphincter of Oddi disorders*. *Gastroenterology*, 2016. **150**(6): p. 1420-1429. e2.
170. Ko, C.W., J.H. Sekijima, and S.P. Lee, *Biliary sludge*. *Annals of Internal medicine*, 1999. **130**(4_Part_1): p. 301-311.
171. Lee, S.P., J.F. Nicholls, and H.Z. Park, *Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(9): p. 589-93.
172. Garg, P.K., R.K. Tandon, and K. Madan, *Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. **5**(1): p. 75-79.