

PANCREATITE CRÔNICA E SEUS ACHADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS: uma revisão de literatura

Victor Pereira Graciano¹
Giovana Figueiredo Maciel¹
Andréa Cristina de Sousa²
Mariana Carla Mendes³

Resumo: Introdução: A Pancreatite Crônica (PC) é conhecida como uma doença inflamatória que causa substituição, irreversível e progressiva, do parênquima pancreático normal por tecido fibroso. Objetivo: Evidenciar os principais sinais clínicos com os achados histopatológicos da PC na população. Métodos: Trata-se de uma revisão narrativa, baseada na busca de artigos de dados eletrônicos: PubMed e Google Scholar. Resultados: A Pancreatite é dividida em duas principais etapas, a primeira aguda, e tardiamente à crônica. A recorrência da primeira leva à perda de parênquima e conseqüentemente à fibrose, causando assim, a pancreatite crônica. Esse processo consiste em uma seqüência de fibroses, alterações na secreção pancreática e distorções ductais, sendo causada por múltiplos fatores, os quais irão produzir mediadores inflamatórios e destruição das células acinares. Inicialmente, as etiologias de tal doença possuem diferentes achados clínicos, todavia, na fase crônica tardia os sintomas de todas as causas se convergem para: dor abdominal, esteatorréia, diabetes, perda de peso, desnutrição e falência pancreática (endócrina e exócrina). Outrossim, a histopatologia é caracterizada por fibrose, atrofia e distorção do parênquima, bem como alteração do ducto com tampões intraluminais de proteinase e calcificações. Conclusão: Portanto, a pancreatite crônica é uma alteração irreversível do parênquima da glândula, a qual torna-se fibrótica. Apesar das diferentes possibilidades de degradação celular, nos estágios mais avançados da doença, as características histopatológicas se igualam, independente da etiologia. Assim, a progressiva perda de tecido saudável, redução da secreção pancreática, associadas à inflamação crônica envolvendo nervos intrapancreáticos contribuem para os tradicionais sintomas clínicos.

Palavra-chave: Inflamação. Pâncreas. Patologia. Sinais. Sintomas.

CHRONIC PANCREATITIS AND ITS CLINICAL FINDINGS AND HISTOPATHOLOGICALS: a literature review

ABSTRACT: Summary introduction: *chronic pancreatiti is known as an inflammatory disease that causes replacement, irreversivble and progressive, development of normal pancreatic parenchyma by fibrous tossue. Objective:* *evidence the main clinical signs with the histopathological findings of CP (chronic pancreatiti) of the population. Methods:* *It is a narrative review, based on search for articles in the data bases and electronic data: pubmed*

¹ Discentes do curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)- Campus Trindade. victorgraciano41@gmail.com, giovanafigueiredomaciel@gmail.com.

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)- Campus Trindade. andrea.c.sousa@hotmail.com.

³ Docente do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Faculdade Alfredo Nasser (UNIFAN)- Aparecida de Goiânia, marianamendes@unifan.edu.br.

and Google scholar. [16:42, 02/05/2020] QueulaMaciel: **Results:** the pancreatitis is divided into two main stages, the first acute and belatedly chronic. Recurrence of the first leads to loss of parenchyma and consequently fibrosis, causing chronic pancreatitis. This process consists of a sequence of fibrosis, changes in pancreatic secretion and ductal distortions, caused by multiple factors, which will produce inflammatory mediators and destruction of acinar cells. Initially the etiologies of such disease have different clinical findings, however in the late chronic phase the symptoms of all causes converge to: abdominal pain, steatorrhea, diabetes, weight loss, malnutrition and pancreatic failure (endocrine and exocrine). Otherwise, histopathology is characterized by fibrosis, atrophy and distortion of the parenchyma, as well as alteration of duct with intraluminal buffers of proteinase and calcifications. **Conclusion:** therefore, chronic pancreatitis is an irreversible alteration of the gland parenchyma, which encloses fibrotic. Despite different possibilities of cell degradation. In the advanced stages of disease, histopathological characteristics are equal, independent of the etiology.

Keyword: inflammation. Pancreas. Pathology. Signs. symptoms.

1 INTRODUÇÃO

A Pancreatite Crônica (PC) é uma doença inflamatória que causa substituição irreversível e progressiva do parênquima pancreático normal por tecido fibroso. Com o avanço nos estudos patológicos da PC, foi possível o desenvolvimento de um sistema de classificação chamado de TIGAR-O. Neste, estão presentes os principais fatores de risco da afecção, os quais são: tóxicos-metabólicos (álcool, tabaco, hiperlipidemia, hipercalcemia, insuficiência renal crônica, toxinas e medicação); auto-imunidade; fatores idiopáticos; fatores genéticos (mutações nos genes PRSSI, CFTR ou SPINK1) (SCHNÚR; et al, 2014); pancreatite aguda severa e recorrente e obstrutiva (pâncreas divisum, quistos, obstrução tumoral ductal) (COSTA et al., 2019).

Esta doença tem rara incidência, atinge aproximadamente de 5 a 12 pessoas a cada 100.000 habitantes nos países ocidentais. Além disso, é importante salientar que há dificuldade de se obter tecido em humanos e a relativa ausência de modelos animais que apresentem pancreatite crônica, embargando os estudos que correlacionam os fatores de riscos e desenvolvimento da morbidade (NARKEDE et al., 2019).

Nesse contexto, entender os achados histológicos precocemente pode auxiliar na melhora do prognóstico do paciente, por meio de diagnóstico e intervenção terapêutica

antes da progressão irreversível da doença, além de permitir entender os mecanismos fisiopatológicos que causam a pancreatite crônica (SHIMOSEGAWA, 2019).

Logo, com este estudo, propõe-se o levantamento de dados na literatura sobre a PC e sua possibilidade de melhor prognóstico utilizando-se dos achados histopatológicos na prática clínica. Desse modo o objetivo do estudo foi evidenciar os principais sinais clínicos relacionados com os achados histopatológicos em população de adultos.

2 MATERIAL E MÉTODO

Este estudo é uma revisão narrativa, baseado na busca de artigos de dados eletrônicos: PubMed e Google Scholar. Foram utilizadas a associação dos descritores (DESC): Inflamação, Pâncreas, Patologia, Sinais e Sintomas.

Além disso, os materiais considerados para esta pesquisa atendem aos seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos, caso clínico, capítulos de livros, pesquisas de campo e revisões sistemáticas que abordavam a pancreatite crônica e seus achados histopatológicos. O critério de inclusão baseou-se nos estudos publicados entre os anos de 1996 até 2020, abrangendo os idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos sumariamente os estudos que não atendiam aos requisitos já descritos ou com disponibilidade eletrônica limitada.

Após seleção de artigos realizada por pares independentes esses foram lidos, resumidos e interpretados a fim de se estabelecer uma ligação entre os dados encontrados e o problema de pesquisa. No momento interpretativo foi realizado um levantamento de dados que embasaram as ideias principais e os dados mais importantes que já foram publicados em nossa língua.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As fontes de dados que embasam esta discussão estão elencadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Distribuição de referências segundo o Título, Tipo e Ano do trabalho.

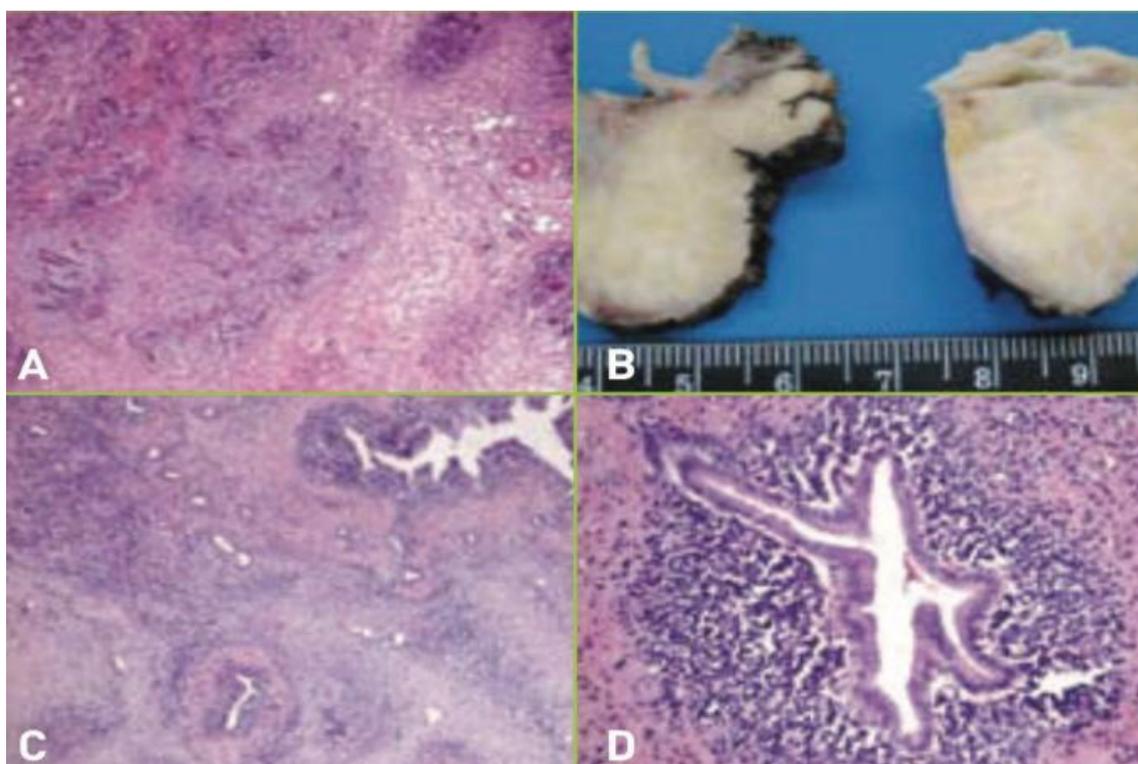
Título	Tipo	Ano
Alcoholic chronic pancreatitis: A quality of life study.	Estudo Qualitativo	2016
Chronic pancreatitis.	Primer	2016
Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene.	Primer	1996
Pancreatite crônica-fisiopatologia e tratamento: uma revisão de literatura.	Revisão de Literatura	2019
Pâncreas, pancreatite aguda e crônica: Medicina Interna na Prática Clínica.	Relato de Caso	2013
Pancreatite crônica.	Capítulo de Livro	2017
Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency.	Relato de Caso	2007
Diagnosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the Background of Chronic Pancreatitis: Core Issues.	Revisão de Literatura	2019
Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis.	Primer	2014
Pancreatite autoimune e diagnóstico diferencial com a neoplasia do pâncreas: A propósito de um caso clínico.	Caso Clínico	2012
Diagnosticando pancreatite crônica. Doenças e ciências digestivas.	Primer	2017
Patologia: Bases Patológicas das doenças.	Capítulo de Livro	2016
Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis.	Primer	2014
A new insight into chronic pancreatitis.	Revisão Sistemática	2019
Chronic pancreatitis.	Capítulo de Livro	2017
Pathophysiology of chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride joint ethanol in mice.	Estudo Randomizado	2016
Pancreatite crônica - atualização sobre fisiopatologia e abordagens terapêuticas.	Revisão Sistemática	2020
Pancreatite autoimmune.	Caso Clínico	2017

A Pancreatite é dividida em duas etapas, a primeira aguda, e, tardiamente, a fase crônica. A recorrência da primeira leva à perda de parênquima e, por consequência à fibrose, evoluindo para a pancreatite crônica, que é irreversível. Esse processo consiste em uma sequência de fibroses perilobulares, alterações na secreção pancreática e distorções ductais, sendo causada por múltiplos fatores, os quais irão produzir mediadores inflamatórios e destruição das células acinares (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2016).

As alterações são tipicamente acompanhadas por um infiltrado inflamatório crônico em torno dos lóbulos e dos ductos. O epitélio ductal pode ser atrofiado ou hiperplásico, ou pode mostrar metaplasia escamosa. A destruição acinar é um aspecto constante. Geralmente, há preservação relativa das ilhotas de Langerhans, que se tornam incorporadas ao tecido fibroso e podem se fundir parecendo ampliadas, mas na doença avançada as ilhotas também são perdidas (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2016).

Diante da análise realizada, ressalta-se a subdivisão da pancreatite crônica em clássica e autoimune, ambas são iniciadas por lesões que levam à autodigestão do pâncreas por suas próprias enzimas. A PC clássica consiste em estresse oxidativo das células acinares causados por inúmeras condições, sendo os mais conhecidos: álcool, tabagismo, hipercalcemia, mutações genéticas ou uma combinação de fatores tóxicos para o organismo. Os quais geram radicais livres que atacam e destroem as células do pâncreas (NARKHEDE et al., 2019).

A Pancreatite Autoimune (PAI) é caracterizada por um infiltrado inflamatório celular misto ductal com venulite e numerosos plasmócitos secretores de IgG4. Esta imunoglobulina potencializa a resposta inflamatória e destrói os ácinos pancreáticos e as ilhotas de Langerhans, nessa ordem. Sua prevalência está estimada em cerca de 4 a 11%,



sendo mais frequente no homem, na quinta, sexta e sétima década de vida (MAJUMDER; CHARI, 2019).

O quadro clínico da PAI pode mimetizar o acometimento da cabeça do pâncreas, que é caracterizado por dor abdominal, icterícia obstrutiva e perda ponderal. E seu diagnóstico se baseia nas características radiológicas, na elevação da imunoglobulina G4 e pelos achados histopatológicos como descrito na Figura 1.

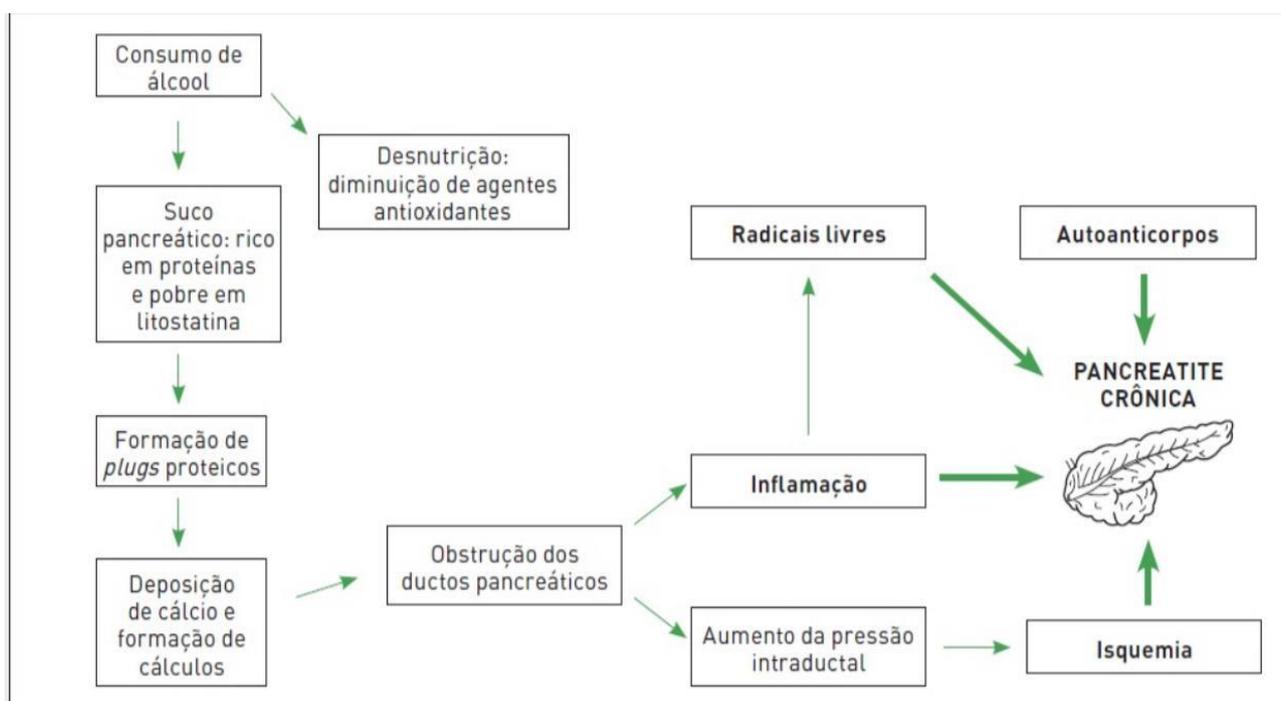
FIGURA 1. A- biópsia extemporânea: evidência de fibrose e infiltrado inflamatório crônico. Ausência de células neoplásicas B. peça operatória de duodenopancreatectomia cefálica que revela lesão superficial multinodular e de consistência pétrea C e D. exame histopatológico: presença de fibrose e infiltrado linfoplasmocitário compatível com Pancreatite Autoimune (OLIVEIRA et al., 2012).

Além disso, o uso abusivo de álcool é responsável por 2/3 de todos os casos de pancreatite crônica, caracteriza-se pela ingestão aproximada de 13,5g diárias. O álcool e seus metabólitos produzem estresse oxidativo no metabolismo, estimulando dilatações ductais, concreções protéicas intraluminais e calcificações (ZHANG, et al, 2016). Fumar cerca de 5,5 cigarros por dia também tem relação causal aos danos no organismo, sendo que essas duas substâncias podem causar danos mesmo sem serem utilizadas em conjunto (YANG; FORSMARK, 2017).

Existe também a pancreatite hereditária menos conhecida pela sua raridade e está associada comumente devido a mutações do PRSS1, gene que codifica a tripsina 1 (também conhecida como tripsinogênio catiônico) – tal proteína é precursora da serina protease tripsina 1, uma substância digestiva enzima que é secretada pelo pâncreas. A PRSS1 eleva as taxas enzimáticas que aumentam a conversão autocatalítica do tripsinogênio inativo em tripsina 1 ativa ou diminui a hidrólise de tripsina 1 ativa para produtos de degradação (NÉMETH; SAHIN-TÓTH, 2014). Essa redução de tripsina1 causa lesão pancreática através da autodigestão de proteínas pancreáticas gerando a lesão, a recorrência pancreatite aguda, a resposta inflamatória e resultando na pancreatite crônica (WHITCOMB et al., 1996).

A mutação genética também pode produzir estresse crônico inflamatório, levando à ativação de uma resposta proteica desdobrada, que fisiologicamente na biogênese proteica, tais como a sua síntese e transmigração para os compartimentos intracelulares, requerem que a proteína exista, temporariamente, em conformação desdobrada ou parcialmente dobrada. Dessa forma, quando há alteração genética do processo, a proteína desdobrada indevidamente gera agregações desnecessárias nas moléculas, resultando na perda desses polipeptídios (NÉMETH; SAHIN-TÓTH, 2014). Inicialmente, as etiologias de tal doença possuem diferentes achados clínicos, todavia, em sua fase crônica tardia os sintomas de todas as causas convergem para: dor abdominal, esteatorréia, diabetes, perda de peso e desnutrição, evidenciando-se a falência da parte endócrina e exócrina do pâncreas, como exemplificado na Figura 2. Vale ressaltar que a qualidade de vida é baixa em aproximadamente 85% dos pacientes com pancreatite crônica, principalmente os pacientes mais jovens, com consequências sociais (BENINCA; et al, 2016).

Figura 2- Fluxograma demonstrativa evolução para a PC (HECK; SCHERER, 2013).



A dor crônica é o principal deteriorador da qualidade de vida de indivíduos acometidos por essa morbidade sendo um fator angustiante para a realização das atividades diárias (BENINCA et al., 2016). As características frequentes da dor são localizadas na região

epigástrica ou nos quadrantes superiores do abdome, que pode ocorrer irradiação para o dorso, intensidade variável, de caráter intermitente e podendo ser intensa. Na maioria das vezes, essa dor é precipitada e agravada pelo mau hábito de vida: ingestão de álcool e de alimentos gordurosos. Com o depósito de proteína e cálcio no interior dos ductos pancreáticos ocorre um aumento da pressão no interior do órgão, intensificado pelo estímulo secretório, com conseqüente isquemia de áreas do parênquima. Concomitante, pode ocorrer inflamação das terminações nervosas do órgão, as quais lesionam as bainhas e permitem as ações de mediadores locais que estimulam a dor (HECK; SCHERER, 2013).

A insuficiência pancreática exócrina manifesta-se principalmente com esteatorreia (fezes oleosas, malcheirosas e acinzentadas). As deficiências vitamínicas são de ocorrência rara, mas pode haver má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e de vitamina B12. Esses sintomas são clinicamente perceptíveis somente quando cerca de 90% do parênquima pancreático já está comprometido. Além da deficiência de enzimas lipossolúveis, há também comprometimento da digestão de proteínas e carboidratos (HECK; SCHERER, 2013).

Flatulência, distensão abdominal e emagrecimento podem ser relatados pelos pacientes. A perda de peso desses pacientes é influenciada por diversos fatores, como o medo de se alimentar, por ser a alimentação um desencadeante da dor abdominal, a má absorção de nutrientes e o diabetes mellitus (HECK; SCHERER, 2013).

A insuficiência pancreática endócrina é um sintoma que se manifesta de forma tardia, apresentando-se, na maioria das vezes, posteriormente aos sinais de deficiência das enzimas digestivas. Há diminuição da produção de insulina pelo dano às ilhotas de Langerhans, sendo o tratamento realizado por meio de administração do hormônio, em geral, em pequena quantidade, devido à ausência de resistência periférica à insulina. As células pancreáticas também são danificadas em casos de pancreatite crônica, elevando o risco de hipoglicemia após a administração de insulina. Cetoacidose e nefropatia são complicações que raramente ocorrem, sendo mais comuns a retinopatia e a neuropatia periférica (HECK; SCHERER, 2013). A tríade clássica de complicações da pancreatite crônica – calcificações pancreáticas, esteatorreia e Diabetes Mellitus – apresenta-se em menos de um terço dos pacientes com a doença, sendo que nos achados laboratoriais, encontra-se a baixa frequência na elevação sérica das enzimas pancreáticas,

principalmente na pancreatite autoimune. Todavia, lesões biliares podem estar relacionadas, verifica-se o aumento dos níveis de bilirrubina e das enzimas hepatobiliares. Alguns doentes apresentam eosinofilia periférica e/ou elevação dos níveis séricos das imunoglobulinas E. É recorrente a presença de banda policlonal com migração rápida da fração gama das globulinas, com uma hipergamaglobulinemia (>2,0g/dL) e elevação dos níveis séricos das Imunoglobulina G (GOUVEIA, 2017).

Também podem ser realizados os testes de função pancreática (TFP), que avaliam o pâncreas de acordo com os níveis das enzimas produzidas na glândula, podem ser diretos ou indiretos. Os testes diretos são invasivos, uma vez que o pâncreas é estimulado hormonalmente por secretina ou colecistoquinina (CCK). São exemplos dessa prática a dosagem de tripsinogênio sérico, elastase fecal e gordura fecal (ANAIZI; HART; CONWELL, 2017).

Outrossim, a histopatologia é caracterizada por fibrose interlobular, intralobular e periductal, atrofia e distorção do parênquima, bem como alteração do ducto com tampões intraluminais de proteinase, podendo ou não estar presente calcificações no mesmo (CHRIS; PARKS, 2020). Também podem ocorrer metaplasias escamosas do epitélio e dos ductos com infiltrados linfocitários na região intersticial do tecido (DOMINGUEZ-UMÑOZ, 2007). Entretanto, a pancreatite autoimune, em meio às outras causas, é a única cuja etiologia pode ser detectada por meio de avaliação histológica, como descrito a seguir (Figura 3):

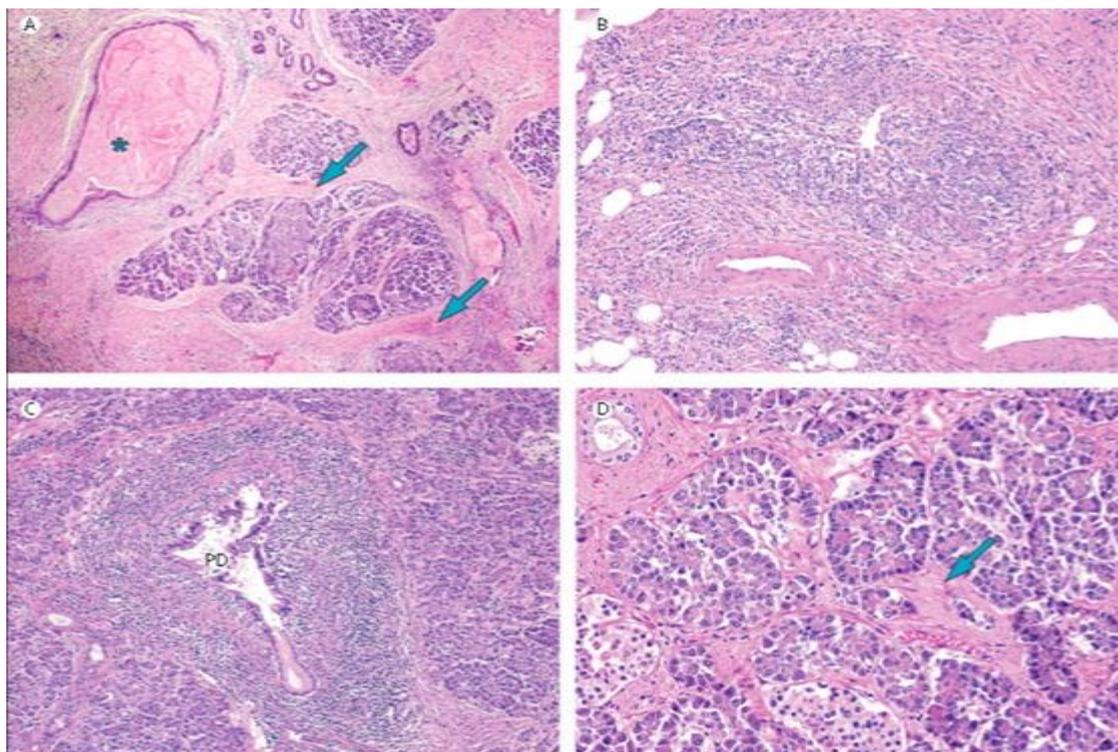


Figura 3: Características histopatológicas de diferentes formas de fibrilação do pâncreas. A pancreatite crônica calcificante (A) é caracterizada por grandes bandas de fibrose interlobular (seta), atrofia acinar e concreções intraductais (estrela). Autoimune pancreatite (B) com infiltrados linfoplasmocitários periductais e fibrose estoriforme. Pancreatite crônica idiopática centrada no ducto (C) com infiltrado periductal intenso e lesão epitelial granulocítica característica envolvendo epitélio do ducto pancreático. Pancreatopatia (D), termo usado para fibrose interlobular sintomática (seta) sem infiltrado celular estromal, representando fibrose branda, observada na autópsia em pessoas que fumam e usam demais álcool. DP = ducto pancreático (KLEEFF, 2017).

Sobre a Figura 3, a busca histológica de pancreatite crônica por biópsia pode ser de uma amostra ressecada cirurgicamente feita por ultrassonografia endoscópica. Esta representa um grande avanço, para esse tipo de achado histológico, pois como desenvolvimento desse método há a possibilidade de diagnósticos como a pancreatite crônica e análise diferencial de tumores sólidos do pâncreas. Sua alta qualidade é eficiente também na busca e quantificação do acometimento fibrótico do parênquima da glândula e da destruição das células produtoras de hormônios reguladores de glicemia e de enzimas pancreáticas.

Para conseguir a amostra do tecido esse exame é realizado com agulhas especializadas para a biópsia pancreática auxiliado por ultrassom, o que causa uma efetiva recuperação do tecido apropriado para o diagnóstico histológico de pancreatite auto-imune (DOMINGUEZ-UMÑOZ, 2007).

Ademais, verificou-se que a ultrassonografia endoscópica (EUS) é o melhor método para a visualização do parênquima ou ductos pancreáticos. Inúmeros estudos indicam a sua utilidade no diagnóstico precoce de PC que não poderia ser detectado através da Ultrassonografia ou Tomografia Computadorizada. No entanto a variabilidade dos resultados encontrados em diferentes estudos, provavelmente devido aos diferentes estágios ou etiologias da pancreatite, reflete-se numa menor utilização deste método em detrimento de outros exames de imagem como a Ressonância Magnética (GOUVEIA, 2017).

Associado à dificuldade da identificação durante os estágios iniciais por meio de exames de imagem, as evidências clínicas são sutis e variam de acordo com a etiologia. Inicialmente, as etiologias de tal doença possuem diferentes achados clínicos, todavia, em sua fase crônica tardia os sintomas de todas as causas se convergem para: dor abdominal, esteatorreia, diabetes, perda de peso e desnutrição, evidenciando-se a falência da parte endócrina e exócrina do pâncreas (KLEEFF et al., 2017).

Novos estudos apontam a baixa eficácia da aplicação da tríade de sintomas, que antes era muito utilizada, como fatores diagnósticos. Embasavam-se na esteatorreia, diabetes mellitus e calcificações pancreáticas, visíveis em exames radiológicos, sintomas que são apresentados na fase tardia e irreversível da pancreatite, como foi descrito. A dor é o achado clínico mais comum, que pode estar presente em fases distintas da doença, auxiliando na intervenção precoce. Por ser um marcador inespecífico, precisa ser investigada de forma minuciosa, aliada aos exames radiológicos e histopatológicos (KLEEFF et al., 2017).

Em estágios críticos, o paciente pode apresentar mais complicações, como obstrução biliar, obstrução duodenal, trombose da veia porta, aneurismas vasculares e sangramento. Também podem aparecer pseudocistos no curso da doença, causando mais

sintomas. A intensidade da dor está muito relacionada ao aumento da pressão no sistema ductal e/ou neuroplasticidade associada (KLEEFF et al., 2017).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, pancreatite crônica é uma alteração irreversível do parênquima da glândula, a qual torna-se fibrótica. Apesar das diferentes possibilidades de degradação celular, mostradas na figura 1, nos estágios mais avançados da doença, as características histopatológicas se igualam, independente da etiologia inicial do quadro evolutivo. Assim, a progressiva perda de tecido saudável, redução da secreção pancreática, associadas à inflamação crônica envolvendo nervos intrapancreáticos contribuem para os sintomas clínicos, como a dor.

Em termos diagnósticos, é imprescindível a associação de uma boa investigação clínica com os achados laboratoriais e de exames de imagem. Assim, com essa prática, é possível uma abordagem terapêutica precoce da doença, estagnando o quadro evolutivo da pancreatite crônica.

REFERÊNCIAS

- ANAIZI, A.; HART, P. A.; CONWELL, D. L. Diagnosticando pancreatite crônica. *Doenças e ciências digestivas. National Library of Medicine*, v. 62, n. 7, p. 1713-1720, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478450/>. Acesso em: 10 mar. 2020.
- BENINCA, S. C. et al. Alcoholic chronic pancreatitis: A quality of life study. *Rev. Nutr.* Campinas SP, v. 29, n. 1, p. 23-31, Fev. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732016000100023&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 28 Abr. 2020.
- CHRIS, J. C.; PARKS, R. W. Pancreatite crônica - atualização sobre fisiopatologia e abordagens terapêuticas. *Indian Journal of Surgery*. p. 1-8, Jan. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12262-019-02059-z>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- COSTA, A. R. et al. Pancreatite crônica-fisiopatologia e tratamento: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Científico*.v. 4, p. e779-e779, 2019. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/download/779/476>. Acesso em: 4 abr, 2020.

DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J. E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. **Current gastroenterology reports**. São Paulo- SP, v. 9, n. 2, p. 116-122, 2007. Disponível em:

https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/04_out-dez/V31_n4_2013_p448-452.pdf. Acesso em: 23 mar, 2020.

GOUVEIA, T. C. Caso Clínico: Pancreatite Autoimune. **Faculdade de Medicina de Lisboa**. 2017. Disponível em: <https://docplayer.com.br/81962924-Caso-clinico-pancreatite-autoimune.html>. Acesso em: 13 mar, 2020.

HECK, R.; SCHERER, R. F. Pâncreas pancreatite aguda e crônica: **Medicina Interna na Prática Clínica**. 2013. Disponível em:

https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5614/pancreas_pancreatite_aguda_e_cronica.htm. Acesso em: 28 abr. 2020.

KLEEFF, J. *et al.* Pancreatite crônica. **Nature Reviews Disease Primers**. v. 3, p. 17060. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880010>. Acesso em: 22 mar, 2020.

MAJUMDER, S.; CHARI, S. T. Chronic pancreatitis. **The Lancet**. v. 387, n. 10031, p. 1957-1966, 2016. Disponível em:

https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/48200320/Pancreatite_cronica. Acesso em: 15 fev, 2020.

NARKHEDE, R. A. *et al.* Diagnosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma in the Background of Chronic Pancreatitis: Core Issues. **Digestive Diseases**.v. 37, n. 4, p. 315-324, 2019. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/496507>. Acesso em: 18 fev, 2020.

NÉMETH, B. C.; SAHIN-TÓTH, M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**. v. 306, n. 6, p. G466-G473, 2014. Disponível em:

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00419.2013>. Acesso em: 12 fev, 2020.

OLIVEIRA, J. *et al.* Pancreatite autoimune e diagnóstico diferencial com a neoplasia do pâncreas: A propósito de um caso clínico. **J Port Gastreterol**. Lisboa, v. 19, n. 1, p. 42-46, jan. 2012. Disponível em

<http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782012000100009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 29 abr. 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Patologia: **bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 9 ed, p.1629-1633. 2016.

SCHNÜR, A. et al. Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis. **Gut**.v. 63, n. 2, p. 337-343, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681892/>. Acesso em: 2 mar, 2020.

SHIMOSEGAWA, T. A new insight into chronic pancreatitis. **The Tohoku journal of experimental medicine**. v. 248, n. 4, p. 225-238, 2019. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/248/4/248_225/_pdf. Acesso em: 4 mar, 2020.

WHITCOMB, D. C. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. **Naturegenetics**.v. 14, n. 2, p. 141-145, 1996. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Garth_Ehrlich/publication/14364587_Hereditary_pancreatitis. Acesso em: 10 fev, 2020.

YANG, D.; FORSMARK, C. E. Chronic pancreatitis. **Current opinion in gastroenterology**. v. 33, n. 5, p. 396-403, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/co-gastroenterology/Abstract/2017/09000/Chronic_pancreatitis. Acesso em: 11 fev, 2020.

ZHANG, H et al. Pathophysiology of chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride joint ethanol in mice. **World journal of gastroenterology**.v. 22, n. 10, p. 2960, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779919/>. Acesso em: 3 mar, 2020.