

Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature

Pancreatite aguda em pediatria: revisão sistemática da literatura

Eduardo Mekitarian Filho¹, Werther Brunow de Carvalho², Felipe Duarte Silva³

Resumo

Objetivo: Descrever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e do tratamento de crianças com pancreatite aguda.

Fontes dos dados: Realizada revisão sistemática das bases de dados MEDLINE e SciELO nos últimos 5 anos sobre pancreatite aguda em crianças, bem como consultadas referências relevantes dos textos obtidos.

Síntese dos dados: Os casos de pancreatite aguda em crianças recebem crescente atenção nos últimos anos, sendo verificado um aumento na incidência da doença em diversos estudos. As principais etiologias em crianças envolvem doença biliar, pancreatite secundária a medicamentos, pancreatite hereditária recorrente e trauma, sendo até 30% dos casos sem etiologia definida. O diagnóstico baseia-se na combinação de aspectos clínicos, laboratoriais com elevação das enzimas acinares e testes radiológicos. Tratamento de suporte inicial, com reposição volêmica adequada e correção dos distúrbios metabólicos, além de terapêutica nutricional específica, são os pontos fundamentais no manejo dos quadros agudos. Complicações a longo prazo são incomuns, e as taxas de mortalidade, inferiores às da população adulta.

Conclusões: O diagnóstico precoce e o manejo apropriado podem contribuir para a melhor evolução da criança com pancreatite e prevenir as complicações imediatas e tardias relacionadas à doença. Mais estudos são necessários para melhor elucidar aspectos relacionados ao diagnóstico clínico e radiológico da pancreatite em crianças, bem como aspectos da terapêutica nutricional nessa faixa etária.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):101-14: Pancreatitis, pediatrics, nutritional support, morbidity, enteral nutrition.

Abstract

Objective: To describe the main epidemiological, clinical, diagnostic and treatment aspects of children with acute pancreatitis.

Sources: Systematic review of MEDLINE and SciELO databases in the last 5 years on acute pancreatitis in children, as well as consultation of relevant references on the texts obtained.

Summary of the findings: Cases of acute pancreatitis in children have received growing attention in recent years, and an increase in the number of cases has been reported in several studies. The main etiologies in children involve biliary disease, drug-induced pancreatitis, recurrent hereditary pancreatitis and trauma, and up to 30% of cases have no defined etiology. The diagnosis is based on the combination of clinical and laboratory aspects with the increase of acinar enzymes and radiologic tests. Initial support treatment, with proper volume replacement and correction of the metabolic disturbances, besides specific nutritional therapy, are the fundamental points in the handling of acute conditions. Long term complications are unusual, and mortality rates are inferior to the rates for the adult population.

Conclusions: The early diagnosis and the appropriate handling can contribute to a better outcome for the child with pancreatitis and to prevent the immediate and late complications related to the disease. More studies are required to better explain aspects related to the clinical and radiological diagnosis of pancreatitis in children, as well as aspects related to the nutritional therapy for this age group.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):101-14: Pancreatitis, pediatrics, nutritional support, morbidity, enteral nutrition.

1. Mestre, Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Médico assistente, Pronto Socorro Infantil, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Médico assistente, Unidade de Pronto Atendimento, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP. Médico intensivista, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP.
2. Professor titular, Neonatologia e Cuidados Intensivos, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP. Médico chefe, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP.
3. Acadêmico de Medicina, USP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):101-14.

Artigo submetido em 09.09.11, aceito em 26.10.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2163>

Introdução

Pancreatite aguda (PA) é definida como a presença histológica de inflamação do parênquima pancreático. Trata-se de um processo reversível caracterizado pela presença de edema intersticial, infiltração por células inflamatórias e graus variáveis de apoptose celular, necrose e hemorragia¹. Os processos fibrótico e inflamatório recorrentes podem gerar graus variáveis de disfunção pancreática endócrina, exócrina ou de ambas funções².

Apesar de tratar-se de doença bem conhecida em seus aspectos clínicos e de tratamento na população adulta, a maioria das recomendações em pediatria referentes ao diagnóstico e a pontos fundamentais do manejo clínico da PA, como a maneira mais adequada de introdução da terapia nutricional, são derivadas de estudos envolvendo exclusivamente adultos. O diagnóstico de PA em crianças vem recebendo crescente atenção nos últimos anos, com tendência a aumento no número de casos e com grandes diferenças em relação à doença na população adulta, tanto em aspectos etiológicos quanto em manifestações clínicas e tratamento³.

O objetivo desta revisão é estudar as principais características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e terapêuticas da PA em crianças, através de revisão sistemática da literatura médica, e discutir temas para pesquisas futuras nessa área.

Métodos e critérios de busca de artigos

Para a seleção dos artigos analisados no preparo desta revisão, recorreu-se à pesquisa sistemática das bases de dados MEDLINE e SciELO. Como a maior parte dos textos sobre aspectos nutricionais na PA são abordados separadamente dos demais aspectos clínicos, conduziu-se pesquisa paralela com outros descritores apenas considerando questões referentes à introdução da terapia nutricional e complicações nutricionais na doença. Foram, desse modo, utilizados os seguintes critérios:

- Período estudado: considerados artigos no MEDLINE publicados de julho de 2006 a julho de 2011; no SciELO, entre agosto de 1980 e agosto de 2011. Referências relevantes e citações históricas, bem como trabalhos de suma importância no contexto da revisão foram do mesmo modo analisados, independentemente da data de publicação.
- Desenho dos estudos: foram incluídos estudos nas modalidades coorte prospectivo ou retrospectivo, artigos de revisão sistemática e não sistemática e ensaios clínicos, contendo descrição de aspectos clínicos de PA em pacientes com até 18 anos de vida completos, exceto em artigos de relatos de casos de PA induzida por drogas ou de aspectos de introdução de terapia nutricional, pela raridade de tais publicações na população pediátrica, nas quais não foram limitadas faixas etárias. Foram considerados artigos escritos em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola.
- Critérios de exclusão: estudos envolvendo população adulta (exceto casos acima citados), editoriais de revistas, relatos de casos isolados de PA, capítulos de livro e

artigos recuperados pelos termos de busca mas que não tinham relação com o assunto da revisão.

- Definições: foram estudados artigos que definiam PA como a inflamação aguda do parênquima pancreático, acompanhada de sintomatologia típica, como dor abdominal, náuseas e vômitos associados a aumento de enzimas acinares pancreáticas acima de três vezes o valor de referência e/ou alterações nos exames radiológicos compatíveis com PA¹.
- Desfechos avaliados: morbidade e mortalidade associadas, complicações agudas e crônicas, tempo de internação hospitalar, doenças pulmonares e formação de pseudocistos pancreáticos.

Mecanismos de busca e resultados

Foram conduzidos quatro mecanismos de busca nas bases de dados supracitadas, seguidas de seus respectivos resultados:

- a) SciELO. Termos utilizados na busca: pancreatitis OR pancreatite AND children OR pediatria (All Indexes); dois relatos de caso.
- b) SciELO. Termos utilizados na busca: pancreatitis OR pancreatite AND nutrition OR nutrição (All Indexes); dois artigos, sendo um não relacionado ao assunto da pesquisa e outro já incluído na busca realizada no MEDLINE.
- c) MEDLINE. Termos utilizados na busca: acute (All Fields) AND pancreatitis (MeSH Terms) OR pancreatitis (All Fields) AND nutritional status (MeSH Terms) OR nutritional (All Fields) AND status (All Fields) OR nutritional status (All Fields) OR nutrition (All Fields) OR nutritional sciences (MeSH Terms) OR nutritional (All Fields) AND sciences (All Fields) OR nutritional sciences (All Fields) AND child (MeSH Terms) OR child (All Fields) OR children (All Fields) AND 2006/08/17 (PDat): 2011/08/15 (PDat); 25 resultados, sendo 24 excluídos de acordo com os critérios explicitados de exclusão.
- d) MEDLINE. Termos utilizados na busca: acute (All Fields) AND pancreatitis (MeSH Terms) OR pancreatitis (All Fields) AND child (MeSH Terms) OR child (All Fields) OR children (All Fields) AND therapy (Subheading) OR therapy (All Fields) OR treatment (All Fields) OR therapeutics (MeSH Terms) OR therapeutics (All Fields) AND acute (All Fields) AND pancreatitis (MeSH Terms) OR pancreatitis (All Fields) AND child (MeSH Terms) OR child (All Fields) OR children (All Fields) AND 2006/07/25 (PDat) : 2011/07/23 (PDat); 243 resultados, sendo analisados 68 trabalhos, conforme descrito abaixo.

A Figura 1 ilustra os resultados obtidos, bem como os critérios para exclusão dos artigos durante a pesquisa.

Aspectos epidemiológicos

O maior conhecimento dos aspectos clínicos, bem como o crescente índice de suspeição dos casos de PA (levando a crescentes solicitações bioquímicas de amilase e lipase) e o aumento progressivo do uso de drogas que podem evoluir

com PA como efeito adverso apresentam como consequência um aumento progressivo no número de diagnósticos da doença nos últimos anos⁴. Outra possível explicação para a crescente incidência de PA é o aumento nos casos de doenças sistêmicas em crianças que acometem o pâncreas de maneira secundária. Postula-se que, decorrente desse fato, o encaminhamento de pacientes a hospitais terciários e de ensino, onde são conduzidos a maior parte dos estudos clínicos, contribua para a maior identificação dos casos de PA⁵. Fagenholz et al.⁶ estudaram de maneira retrospectiva os registros de internação pela doença nos Estados Unidos e encontraram que, na população geral, o número de casos de PA dobrou de 1998 a 2002, partindo de 101.000 casos para 202.000 casos novos por ano neste país, de acordo

com registros da pesquisa nacional de diagnósticos de alta hospitalar. Entre 1988 e 2003, foram diagnosticados 645 casos da doença em crianças e adolescentes, com incidência de 0,1 caso novo para cada 1.000 habitantes. Os autores não fazem considerações acerca dos achados na população pediátrica e citam a limitação do estudo retrospectivo com pesquisa a partir do diagnóstico através do código da Classificação Internacional de Doenças (CID), sem critérios para definição dos casos de pancreatite.

Nydegger et al.⁷ avaliaram, também de maneira retrospectiva, os diagnósticos de PA em crianças em um hospital australiano no período de 1993 a 2002. Neste período, foram diagnosticados 279 casos da doença, com idade média dos pacientes de 10 anos, sendo 74,9% dos casos com etiologia

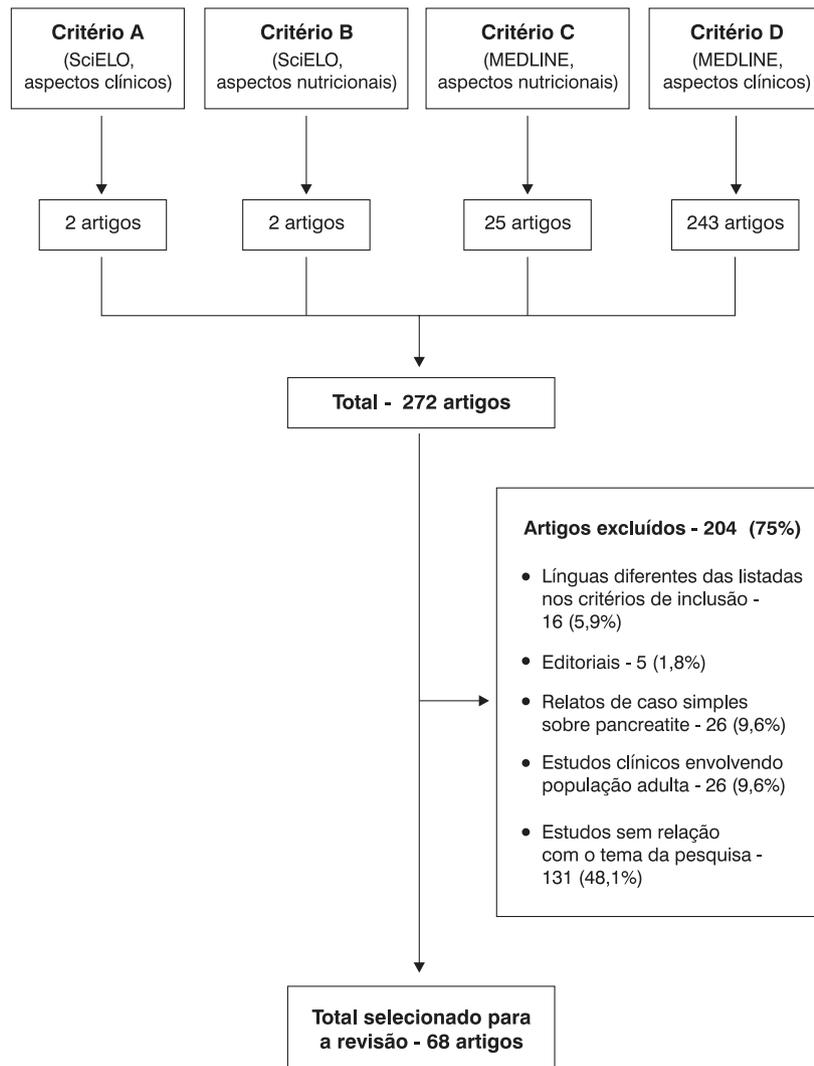


Figura 1 - Fluxograma dos resultados obtidos

atribuída (principalmente trauma, doenças metabólicas e sistêmicas e drogas). Os autores compararam a incidência calculada nos cinco primeiros anos do período estudado com os cinco últimos e encontraram aumento de aproximadamente sete casos novos por ano de 1998 a 2002 quando comparado ao período de 1993 a 1997.

Outro estudo epidemiológico relevante examinou a incidência de PA no Children's Hospital de Pittsburgh, através de trabalho retrospectivo de Morinville et al.⁵. Entre 1993 e 2004, 1.021 pacientes receberam alta com diagnóstico de PA, sendo 731 casos novos, com um aumento de casos novos por ano de 28 em 1993 para 141 em 2004. A incidência calculada nesse trabalho aumentou, no mesmo período, de 2,4 para 13,2 casos novos para cada 100.000 crianças.

Etiologia da pancreatite aguda em crianças

Ao contrário da população adulta, na qual é bem definida, na maioria dos casos, a etiologia da PA secundária à doença biliar e alcoolismo, em crianças as causas são mais variáveis, incluindo diversas condições sistêmicas e, cada vez mais frequentes em relatos de casos, secundárias a medicamentos. De acordo com a maioria dos textos, as cinco principais causas de PA em crianças, em ordem de frequência, são doenças biliares, PA medicamentosa, PA idiopática, doenças sistêmicas e trauma, seguidas por doenças metabólicas, hereditárias e infecciosas⁸.

Pancreatite aguda biliar

De maneira semelhante ao que ocorre em adultos, as doenças do trato biliar, sejam representadas por cálculos biliares, barro biliar ou anomalias anatômicas do pâncreas e seu sistema ductal (como anomalias do esfíncter de Oddi ou *pancreas divisum*) são importantes causas de PA, podendo corresponder de 10 a 30% dos casos^{3,4}; entretanto, em estudos de coorte retrospectivo, a incidência de PA biliar pode ser mais alta, chegando a 50%⁹. O barro biliar (excesso de resíduos de sais biliares na vesícula biliar) pode representar até 30% dos casos de obstrução biliar em crianças, diferentemente de adultos cuja obstrução é quase exclusivamente devida à litíase biliar ou tumores com características compressivas. Entretanto, a relação causal entre a presença do barro biliar e a ocorrência de PA não é completamente determinada, o que faz alguns autores não incluírem tal condição como etiologia de PA em crianças¹⁰. Além disso, exceto em casos de PA recorrente, não se indica de maneira rotineira a colecistectomia em pacientes com PA e barro biliar diagnosticado, ao contrário de pacientes com coledocite e PA, cuja cirurgia deve ser realizada preferencialmente nas primeiras 2 semanas após a resolução do quadro agudo¹¹.

Outras doenças da árvore biliar, de manejo cirúrgico, também podem estar envolvidas na etiologia da PA em crianças, como a duplicação duodenal e anomalias congênitas pancreáticas (pâncreas anular); neste último, a segunda porção do duodeno é parcialmente ou completamente envolvida por tecido pancreático, produzindo sintomas de obstrução duodenal¹²⁻¹⁴.

Pancreatite aguda recorrente hereditária: aspectos genéticos

As formas recorrentes de PA costumam estar mais associadas a malformações das vias pancreatobiliares, pancreatite hereditária e fibrose cística¹⁵⁻¹⁷. Sánchez-Ramírez et al.¹⁸ observaram 36 crianças com diagnóstico de PA e 19 com pancreatite recorrente, concluindo que em cerca de 35% dos casos a causa era idiopática, mesmo após investigação completa, conforme já apontado em estudos anteriores, que descrevem valores entre 10-20% de PA idiopática em crianças^{19,20}. Ainda, evidências recentes apontam que parte significativa dos casos de pancreatite idiopática em crianças está relacionada a mutações genéticas diversas^{18,21}, responsáveis pela ocorrência da doença diretamente ou predisponentes desta, muitas das quais localizadas no braço longo do cromossomo 7 (7q35), onde muitos genes envolvidos com a transcrição e regulação do tripsinogênio estão localizados²².

Dentre as doenças genéticas, a fibrose cística é a que mais sabidamente leva à pancreatite crônica em 1-2% dos casos e é responsável muitas vezes por casos de PA recorrentes nos pacientes com função pancreática ainda suficiente, que ocorrem em 10-17% destes, e corresponde muitas vezes à primeira manifestação com repercussões clínicas da doença¹⁹. Mais de 1.000 mutações do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) foram descritas^{15,18,23} como causadoras da doença de caráter autossômico recessivo, à medida que tornam deficitária a função dos canais de cloreto regulados por monofosfato cíclico de adenosina, ainda, a secreção de bicarbonato de sódio, que, somadas, alteram o equilíbrio na diluição e alcalinização da secreção pancreática, permitindo a formação de *plugs* proteicos intraductais por acúmulo de líquido mais viscoso e predispondo à ativação de enzimas intrapancreáticas e consequente autodigestão do parênquima. Estima-se que mesmo indivíduos heterozigotos para as mutações no gene CFTR tenham um risco aumentado em 40 vezes no desenvolvimento de pancreatite crônica²². Ainda, sugere-se que padrões mutacionais do gene CFTR, não necessariamente relacionados à doença fibrose cística, estariam envolvidos como predisponentes para PA recorrente, principalmente na presença de mutações em demais sítios genéticos relacionados, como, por exemplo, no gene do tripsinogênio catiônico (PRSS1) e no inibidor de serina protease Kazal tipo 1 (SPINK1).

Outra condição mais recentemente estudada é a pancreatite crônica hereditária (PCH), descrita pela primeira vez em 1952 pelos pesquisadores Comfort & Steinberg²⁴. Trata-se de uma cromossomopatia do 7q35, onde reside o gene PRSS1, sítio de nove mutações atualmente conhecidas. A mutação de maior associação à PCH e amplamente conhecida é a R122H, descrita por Whitcomb²⁵, seguida pela mutação N29I, também do mesmo gene. Outras como A16V, D22G e K23R parecem ter associação mais fraca com a doença, embora também sejam descritas na literatura médica.

O produto transcrito a partir do gene PRSS1, tripsinogênio catiônico, é a isoforma predominante no suco pancreático de seres humanos. Mutações nesse gene estão relacionadas ao aumento da conversão do tripsinogênio à tripsina intra-

pancreática, bem como à diminuição da autólise desta, com aumento de sua estabilidade²⁶. Estima-se que aproximadamente 60 a 80% dos pacientes com pancreatite hereditária sejam portadores de mutação patogênica de PRSS1. Mais recentemente, a descrição da mutação no gene PRSS2, especialmente a variante G191R, que codifica outra isoforma do tripsinogênio, aniônica, mostrou associação com proteção contra a ocorrência de pancreatite crônica, uma vez que parece produzir uma proteína hipersensibilizada, a proteólise autocatalítica, quando ativada ainda no pâncreas.

A PCH é clinicamente diagnosticada quando há presença de dois parentes de primeiro grau ou, pelo menos, três de segundo grau, em duas ou mais gerações, com pancreatite crônica, para o qual não há outra etiologia, e configura uma doença de herança autossômica dominante²⁷, com penetrância estimada de 80%, cujas primeiras manifestações costumam ocorrer antes dos 20 anos e, na maioria dos casos, antes dos 10 anos. Estima-se que 50% dos pacientes com essa doença evoluam para pancreatite crônica em longo prazo e que o risco acumulado de desenvolvimento de adenocarcinoma ductal pancreático seja de 40% (por volta dos 70 anos), comparado a um risco significativamente menor na população geral (cerca de 1%). A partir da análise dos dados do registro europeu de pancreatite hereditária e câncer de pâncreas, Howes et al.²⁸ demonstraram que cerca de 81,25% de famílias com história de pancreatite hereditária apresentavam mutação genética no gene PRSS1, sendo 52% positivas para a mutação R122H e 21% para N29I. Outros defeitos genéticos, também relacionados à ocorrência de pancreatites aguda recorrente e crônica idiopáticas, podem ocorrer, dentre os quais se destacam os do gene SPINK1, situado no cromossomo 5 (5q32), particularmente a mutação p.N34S.

Necessidade de aconselhamento genético

A opção de realizar testes genéticos para detecção de mutações que possam relacionar-se à ocorrência de PA recorrente na criança ainda permanece pouco disponível, sobretudo devido ao alto custo envolvido na obtenção de kits específicos¹⁹, mas pode ser discutida, na tentativa de maior substrato para a confirmação diagnóstica de pancreatite hereditária. Nesse caso, o Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, o Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group e a International Association of Pancreatology recomendam os testes para crianças menores que 16 anos com dois ou mais episódios de PA de etiologia desconhecida; um episódio de PA de etiologia desconhecida que exija hospitalização devido à gravidade; um episódio de PA e um familiar portador de mutação associada a pancreatite hereditária; dor abdominal recorrente sem diagnóstico etiológico em que pancreatite hereditária é um diferencial provável e, finalmente, nos casos de pancreatite crônica idiopática em que pancreatite hereditária é um provável diagnóstico diferencial. Para os indivíduos com resultados de testes moleculares positivos para as mutações relacionadas à doença, recomenda-se oferecer vigilância em longo prazo, além de aconselhamento genético, quando em idades mais avançadas com interesse reprodutivo e suporte psicológico para as famílias²⁶.

Pancreatite aguda medicamentosa e relacionada à doença sistêmica

A incidência real de PA induzida por medicamentos usualmente é estimada por relatos de casos ou como resultados de estudos conduzidos com outros propósitos. Do mesmo modo, o diagnóstico fidedigno dessa condição muitas vezes é difícil, tendo em vista a ausência de exames diagnósticos que estabeleçam uma inequívoca relação de causa/efeito²⁹. Para que se consiga estabelecer essa relação, normalmente é necessário que a PA ocorra durante a administração de uma determinada droga, sendo todas as outras causas mais comuns excluídas durante investigação; além disso, os sintomas da doença devem regredir com a suspensão da medicação e recorrer após nova administração da droga suspeita.

Em pediatria, os relatos de casos mais recentes envolvem o ácido valproico e a L-asparaginase, utilizada no tratamento inicial de casos de leucemia linfóide aguda, como as drogas mais comumente envolvidas em casos de PA secundária. Doenças sistêmicas como lúpus eritematoso, doença celíaca e púrpura de Henoch-Schonlein também estão relatadas como causas de PA. Cada medicamento ou doença sistêmica apresenta peculiaridades na forma e magnitude do acometimento pancreático, bem como no mecanismo proposto de lesão glandular. As Tabelas 1 e 2 ilustram os principais relatos recuperados nesta revisão³⁰⁻⁵³, bem como as características clínicas dos pacientes estudados e os aspectos relevantes da discussão de cada estudo, sendo em PA associada a drogas ou a doenças sistêmicas.

Pancreatite aguda induzida por trauma

A presença de trauma, mais especificamente secundário a acidentes automobilísticos, esportivos, atropelamentos, quedas e abuso sexual em crianças, pode representar de 10 a 40% da etiologia dos quadros de PA^{3,54}.

Devido à sua localização retroperitoneal, as lesões traumáticas pancreáticas podem ser de difícil diagnóstico, e por isso a incidência descrita de PA secundária ao trauma pode ser subestimada. Além disso, a dificuldade e o atraso diagnóstico podem contribuir para possível maior morbidade de crianças com PA traumática⁵⁵. Os métodos diagnósticos mais comumente utilizados para o diagnóstico são baseados em imagem, como tomografia computadorizada (TC) abdominal com contraste e/ou ultrassonografia (US), além da inspeção intraoperatória do órgão durante laparotomia exploradora.

Pancreatite aguda idiopática e secundária à infecções

Apesar da crescente melhoria nos métodos diagnósticos e do maior reconhecimento da etiologia da PA em crianças, até 30% dos casos podem não ter causa específica diagnosticada^{3,56}. Muitos pacientes com diagnóstico de PA têm em seu histórico sintomas compatíveis com infecções virais prévias (como febre, tosse, coriza ou diarreia), porém é difícil o estabelecimento de relações causais entre ambos. Alguns agentes, como o rotavírus e o vírus da varicela, têm sido associados a casos isolados de PA em crianças, conforme ilustra a Tabela 2.

Tabela 1 - Casos revisados de pancreatite aguda induzida por drogas e suas principais características clínicas e laboratoriais

Droga	Autor	População estudada e dose utilizada	Dosagem de enzimas	Dados relevantes	Desfechos
Hormônio de crescimento	Beaufort et al., 2006 ³⁰	6 anos, sexo feminino Deficiência parcial GH Dose 25 mcg/kg/dia	Amilase 1.660 U/L Lipase 2.736 U/L	Paciente diagnosticada com doença mitocondrial que pode causar pancreatite crônica e deficiência de GH	Recuperação completa
	Faienza et al., 2009 ³¹	13 anos, sexo feminino Dose 33 mcg/kg/dia	Amilase 543 U/L Lipase 586 U/L	Panhipopituitarismo pós-ressecção de craniofaringioma Alterações no metabolismo lipídico por hiperfagia por lesão hipotalâmica podem causar a doença Aumento na secreção de enzimas pancreáticas devido ao estímulo de GH	Recuperação completa em 12 dias sem recidiva
Ácido valproico	Gerstner et al., 2007 ³²	16 crianças Nível sérico médio de 70 mg/dL	Média amilase 1.242 U/L Média lipase 2.381 U/L	Incidência estimada em 1 para 40.000 Mecanismo causador é pouco conhecido (idiossincrasia, efeito tóxico direto por depleção da superóxido dismutase, catalase ou glutatona-peroxidase)	15 pacientes com recuperação completa; um com recidiva
	Özadin et al., 2008 ³³	11 anos, sexo masculino Dose 25 mg/kg	Amilase 742 U/L (24-125)	Recorrência da PA pode ocorrer em até 75% dos casos se a droga for novamente prescrita	Recuperação completa
	Guevara-Campos et al., 2009 ³⁴	7 anos, sexo feminino Dose 15 mg/kg	Amilase - 400 U/L (20 - 112)	Toxicidade pode estar relacionada a dois metabólitos ativos - 2-ácido valproico e 4-ácido valproico	Recuperação completa
Ifosfamida	Garg et al., 2010 ³⁵	7 anos, sexo feminino Dose 1,5 g/m ² /dia	Amilase 1.431 U/L	Efeito adverso raro, porém de provável origem imunomediada Atenção para dor abdominal em pacientes em imunossupressão para coleta de enzimas hepáticas	Recuperação completa
Tigeciclina	Prot-Labarthe et al., 2010 ³⁶	8 anos, sexo masculino Dose 100 mg/dia	Lipase 134 U/L Amilase normal	Ausência de recomendações para faixa etária pediátrica Primeiro relato de caso Associação com antibióticos - relação causal?	Recuperação completa
Asparaginase	Flores-Calderón et al., 2009 ³⁷	266 crianças recebendo asparaginase para leucemia linfóide aguda Idade média 8,6 anos Dose 6.000 a 10.000 U/m ²	Média amilase 746 U/L Média lipase 1.508 U/L	Início dos sintomas em média 9 dias após última dose 10 pacientes evoluíram com necrose pancreática	14 pacientes necessitaram de NPP Dois pacientes evoluíram com pancreatite crônica Sem óbitos
	Kearney et al., 2009 ³⁸	Coorte retrospectivo de 403 crianças com LLA Idade média - 7,1 anos Dose 25.000 U/m ²	Média amilase 553 U/L Média lipase 1.143 U/L	Incidência de PA - 7% (28 pacientes) Início dos sintomas em média 4 semanas após última dose Risco 2,4 vezes maior em crianças entre 10-18 anos	18% evoluindo com pseudocistos Sem óbitos ou sequelas de longo prazo
	Treppongkaruna et al., 2009 ³⁹	Coorte retrospectivo de 192 crianças com LLA Idade média - N/A Dose 10.000 a 25.000 U/m ²	Média amilase 5.775 U/L Média lipase 236 U/L	Incidência de PA - 7,3% (14 pacientes) Análise múltipla mostrou apenas altas doses da droga como fator de risco independente para PA	8 (57%) óbitos

Tabela 1 - Casos revisados de pancreatite aguda induzida por drogas e suas principais características clínicas e laboratoriais (*continuação*)

Droga	Autor	População estudada e dose utilizada	Dosagem de enzimas	Dados relevantes	Desfechos
Asparaginase	Vrooman et al., 2010 ⁴⁰	42 crianças recebendo enzima derivada de <i>Erwinia</i> sp e histórico de alergia à asparaginase de <i>E. coli</i> Mediana de idade 5,5 anos Dose 25.000 U/m ²	N/A	Incidência de pancreatite - 7% (similar à incidência de pancreatite por asparaginase derivada de <i>E. coli</i>)	N/A
Propofol	Crawford et al., 2009 ⁴¹	Cinco crianças com leucemia (idade média 10 anos) Média de 19 doses de propofol cada para diversos procedimentos Dose média 3 mg/kg	N/A	Relação causal questionável - a maioria maioria realizou tratamento adjuvante com asparaginase e 6-mercaptopurina Prováveis causadores - alterações no metabolismo lipídico levando à hipertrigliceridemia, ativação do tripsinogênio e obstrução capilar por quilomícrons	Recuperação completa
Miscelânea	Bai et al., 2011 ⁴²	Coorte retrospectivo de 271 casos de pancreatite Idade média 12,8 anos	N/A	55 crianças (25,6%) com diagnóstico de pancreatite medicamentosa Comorbidades mais frequentes foram epilepsia, doença de Crohn e leucemia linfóide aguda Drogas mais envolvidas - ácido valproico, mesalazina e asparaginase	Recuperação completa 18% dos pacientes necessitaram de nutrição parenteral

GH = hormônio de crescimento; LLA = leucemia linfoblástica aguda; N/A = não avaliada; NPP = nutrição parenteral prolongada; PA = pancreatite aguda.

Diagnóstico da pancreatite aguda em pediatria

Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico da PA em crianças ocorre, na maioria dos casos, através da combinação da história clínica e exames bioquímicos e de imagem. De maneira semelhante ao que ocorre em adultos, a dor abdominal é o sintoma mais comum em crianças, ocorrendo em 80 a 95% dos casos, sendo de localização mais frequente em região epigástrica (62-89%), difusa (12-20%), em dorso (< 10%) e, em cerca de 5% dos casos, com irradiação para região dorsal em faixa³. Náuseas e vômitos, bem como distensão abdominal, podem estar presentes, respectivamente, em 40 a 80% e 21 a 46% dos casos.

Em 1992, foram elaborados critérios diagnósticos para PA em uma conferência em Atlanta, considerando-se a população adulta¹. Tradicionalmente, esses critérios são utilizados também para o diagnóstico em crianças e incluem pelo menos dois dos três critérios seguintes: dor abdominal, elevação dos níveis de amilase ou lipase maior que três vezes o valor de referência e/ou achados radiológicos que corroborem o diagnóstico clínico. Outros sintomas também podem estar presentes, como icterícia, febre, ascite, derrame pleural, distensão abdominal e íleo adinâmico. Em alguns casos, pode-

se ter apresentação inicial como massa abdominal palpável correspondendo aos pseudocistos pancreáticos.

A dosagem das enzimas acinares pancreáticas, amilase e lipase, tem limitações no diagnóstico da PA referentes à sensibilidade e especificidade, bem como para a ocorrência de resultados falso-positivos em ambas as dosagens. A dosagem de amilase tem sensibilidade que varia entre 50 e 85%⁵⁶, enquanto em quase 100% dos casos de PA as dosagens de lipase estão aumentadas⁵⁷. Essas diferenças podem ser atribuídas a diferenças na expressão das enzimas pancreáticas durante os primeiros meses de vida – tanto a expressão de amilase quanto de lipase aumentam após o nascimento, sendo o aumento da expressão da amilase em ritmo menor. Além disso, outras doenças sistêmicas podem causar aumentos dos níveis enzimáticos – particularmente no caso da amilase, elevações podem ser atribuídas a causas não pancreáticas (como no caso das glândulas salivares) ou pela redução no clareamento enzimático através dos rins. Os níveis de lipase podem estar falsamente aumentados em casos de neoplasia pancreática, esofagite, colecistite aguda, disfunção renal aguda e hipertrigliceridemia⁵⁸. A Tabela 3 ilustra as principais causas de resultados falso-positivos de amilase sérica^{3,59,60}.

Tabela 2 - Casos revisados de pancreatite aguda secundária à doenças sistêmicas e suas principais características clínicas e laboratoriais

Doença ou condição clínica	Autor	População estudada	Dosagem de enzimas	Dados relevantes	Desfechos
Febre tifoide	Asano et al., 2007 ⁴³	Sexo feminino, 4 anos	Amilase 782 U/L	Pancreatite pode ser assintomática em até 37,5% dos casos. Mais comum na fase septicêmica (tardia)	Recuperação completa
Linfoma de Burkitt	Silva et al., 2008 ⁴⁴	Sexo masculino, 13 anos	Amilase 339 U/L	Infiltração de trato gastrointestinal e corpo do pâncreas Incidência desconhecida pela raridade dos casos descritos	Recuperação completa
Púrpura de Henoch-Schonlein	Soyer et al., 2008 ⁴⁵	Sexo feminino, 3 anos	Amilase 128 (0-53) Lipase 102 (0-60)	Dor abdominal pode preceder o <i>rash</i> na doença em até 36% dos casos Pancreatite pode ser achado inicial Sintomas inespecíficos Apenas dois casos relatados	Recuperação completa
Doença celíaca	Bultron et al., 2009 ⁴⁶	Sexo masculino, 9 anos	Amilase 351 U/L Lipase 1.657 U/L	Primeiro caso descrito em crianças Relatos adultos prévios mostram risco até 3,3 vezes maior em doentes celíacos Desencadeantes - desnutrição e estenose papilar por inflamação duodenal	Recuperação completa
Lúpus eritematoso sistêmico	Rose et al., 2009 ⁴⁷	Sexo feminino, 14 anos	Amilase 1.472 U/L Lipase 3.316 U/L	PA pode ser manifestação inicial de lúpus em crianças Incidência de 0,4 a 1,1 caso/1.000 pacientes com lúpus PA pode ser induzida pelas drogas imunossupressoras ou por vasculite e/ou trombose induzida pela doença	Recuperação completa da PA Óbito 8 meses após
Sarampo	Fusilli et al., 2009 ⁴⁸	Sexo feminino, 2 anos	Lipase 310 U/L	Evento raro secundário à doença, difícil estimar real incidência	Recuperação completa
Varicela	Franco et al., 2009 ⁴⁹	Sexo feminino, 6 anos	Amilase 1.757 U/L	Etiologia viral em PA pode chegar a 10%, sendo os vírus mais comuns caxumba e coxsackievirus	Recuperação completa
Abuso sexual	Oliveira et al., 2010 ⁵⁰	Sexo feminino, 8 anos	Amilase 3.258 U/L Lipase 2.912 U/L	Provável mecanismo relacionado a trauma abdominal fechado PA traumática requer cirurgia e evolui com pseudocistos mais comumente	Recuperação completa
Doença de Crohn	Briem-Richter et al., 2010 ⁵¹	Sexo feminino, 14 anos	Amilase em torno de 1.000U/L Lipase em torno de 1.500 U/L	Mecanismos de PA - obstrução duodenal e biliar por inflamação; possível envolvimento de drogas imunossupressoras ou idiopática	Formação de pseudocisto gigante Necessidade de cirurgia para drenar Recuperação completa
Rotavírus	Parri et al., 2010 ⁵²	Sexo masculino, 2 anos	Amilase 1.037 U/L Lipase 236 U/L	Mecanismos de PA - toxicidade pancreática direta pelo vírus; disfunção da barreira intestinal pela diarreia	Recuperação completa
Queimados	Rivero et al., 2011 ⁵³	Coorte retrospectiva em 2.699 crianças internadas por queimaduras	N/A	Número de casos de PA em queimados - 13 (0,05%) Após autópsia - aumento da taxa para 0,17% Sobrevida - 69% (pacientes sem PA - 87%) Comorbidades impactam significativamente na taxa de mortalidade	Mortalidade 31%

Tabela 3 - Principais causas de resultados falso-positivos para aumento de amilase

Localização	Causa
Causas abdominais	Doença do trato biliar Úlcera péptica Apendicite aguda Câncer pancreático Gravidez ectópica rota Neoplasia prostática ou ovariana
Causas não abdominais	Parotidite ou caxumba Trauma de glândulas salivares Obstrução ductal parotídea Pneumonia Embolia pulmonar Infarto agudo do miocárdio

Diagnóstico por imagem

O diagnóstico por imagem tem um papel crucial na avaliação dos casos de PA e de pancreatite crônica em todas as faixas etárias⁶¹. A US de abdome contínua e a TC de abdome continuam como as modalidades mais utilizadas; entretanto, o papel da ressonância magnética (RM) associada à colangiopancreatografia vem sendo cada vez mais discutido como exame de eleição na suspeita diagnóstica, pela ausência de radiação e de invasividade, substituindo gradativamente a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER).

Ultrassonografia de abdome

Trata-se usualmente da modalidade inicial de avaliação por imagem quando o diagnóstico de PA é suspeitado em crianças. Algumas características facilitam a avaliação pela US em crianças quando comparadas a adultos, como menor tamanho do paciente, menor pânículo adiposo e proeminência do lobo hepático esquerdo. Em estudos com adultos, a US tem cerca de 65% de sensibilidade para o diagnóstico de PA. Na maioria dos casos de PA, o pâncreas apresenta-se aumentado de tamanho e hiperecogênico em relação ao fígado; entretanto, como este é o aspecto normal do órgão inclusive em pacientes sem PA, esse dado não é relevante no diagnóstico⁶². Outras alterações podem incluir aumento no diâmetro do corpo do pâncreas e dos ductos pancreáticos⁶³. A US também é útil na avaliação dos pseudocistos pancreáticos, que normalmente se apresentam com aspecto anecoico com bordas bem definidas e realce sonográfico posterior⁶⁴. Recentemente, a utilização de contraste intravenoso associado à US tem mostrado boa acurácia no diagnóstico de necrose pancreática, semelhante aos resultados obtidos com a TC de abdome⁶⁵.

Tomografia de abdome

Também se trata de um dos métodos mais utilizados no diagnóstico da PA, tendo em vista o amplo acesso, o fato de o exame não ser invasivo e a familiaridade com a interpretação das imagens. Entretanto, a TC carece de sensibilidade no diagnóstico das alterações ductais e de alterações mais sutis do parênquima pancreático, além da alta carga de radiação exposta ao paciente.

Os achados tomográficos incluem aumento das dimensões pancreáticas com bordas mal definidas, fluido peripancreático e possíveis áreas de menor densidade ou realce após contraste, podendo indicar necrose⁶⁶. Além desses achados, pode-se encontrar aumento difuso do órgão com perda da arquitetura lobular, associado ao parênquima iso ou hipoatenuante com ductos pancreáticos estreitados ou não dilatados⁶⁷. Comparando a TC com a US, a TC tem maior sensibilidade para o diagnóstico de PA, principalmente nos estágios iniciais, além de melhor avaliar a extensão da necrose pancreática, a inflamação da gordura peripancreática e o espessamento da parede dos segmentos iniciais do intestino delgado, que também podem ser vistos.

Ressonância magnética associada à colangiopancreatografia

Esse exame possui as vantagens de não expor o paciente à radiação, bem como de trazer importantes informações diagnósticas nos estágios iniciais da PA. A morfologia e distribuição dos ductos pancreáticos são melhor examinadas com a RM. Suas principais limitações residem nos pequenos diâmetros dos ductos em crianças e da necessidade frequente de sedação, tendo em vista a maior duração do exame e a minimização de possíveis artefatos de movimentação.

A RM tem importante papel em pacientes com PA secundária a malformações anatômicas e/ou obstrutivas que requeiram correção cirúrgica, como cistos do ducto colédoco e junção pancreatobiliar anômala⁶⁸. Entretanto, a pequena disponibilidade a esse recurso, os bons resultados com exames mais acessíveis (como US e TC) e as razões acima expostas dificultam a utilização em larga escala da RM para o diagnóstico inicial da PA em crianças, sendo necessários mais estudos para sua validação.

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

Também possui a limitação da disponibilidade e dificuldade da realização do exame em crianças⁶⁹, além de as taxas de complicação serem significativamente mais altas quando comparadas às dos demais exames, principalmente se medidas terapêuticas forem instituídas durante o exame e se for aplicada manometria nos esfíncteres biliares e pancreáticos, podendo chegar a 17%. Além disso, é quase universal a necessidade de obtenção de sedação profunda ou anestesia geral para a realização do procedimento em crianças. A indicação mais comum para CPER é a PA biliar. A CPER é modalidade terapêutica apropriada em pacientes com PA recorrente ou com pseudocistos pancreáticos. Os achados clássicos na PA incluem estreitamento focal, segmentar ou difuso dos ductos pancreáticos, sem visualização dos ramos colaterais⁷⁰.

Tratamento da pancreatite aguda

Medidas gerais

O reconhecimento precoce de casos de PA é fundamental para a instituição apropriada de medidas terapêuticas e de suporte, de modo a reduzir a morbimortalidade dos pacientes com a doença⁷¹. Os aspectos mais importantes no manejo da PA são a hidratação, analgesia e nutrição.

Em pacientes adultos, há estudos que demonstram a associação entre hipovolemia e hipotensão à admissão do paciente com maior mortalidade⁷². A hipovolemia, particularmente em pacientes com PA grave, é resultante de grande aumento da permeabilidade da barreira endotelial como consequência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica que ocorre na PA. Desse modo, a reposição fluidica inicial minimiza a lesão orgânica por isquemia e reperfusão, restaurando, assim, o volume intravascular e melhorando o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Recomenda-se a rápida hidratação de crianças que apresentem algum grau de desidratação ao exame físico ou, principalmente, hipotensão, que costuma ser rara e tardia nesse grupo de pacientes, com solução cristalóide, preferencialmente soro fisiológico (pela maior osmolaridade quando comparada ao Ringer Lactato), em alíquotas de 20 mL/kg a cada 20-30 minutos, com frequentes reavaliações posteriores, até que sejam revertidos os sinais de desidratação ao exame físico e que parâmetros como diurese (acima de 1 mL/kg/hora), frequência cardíaca, pulsos e perfusão periférica estejam normalizados.

Para pacientes que necessitam de soro de manutenção, seja por baixa ingestão oral ou por jejum mandatório até instalação de nutrição parenteral (NP), são recomendadas

soluções isotônicas, com oferta hídrica entre 80 e 100% da necessidade hídrica basal, calculada de acordo com a regra de Holliday-Segar, e com concentrações de sódio entre 135 e 140 mEq/L. A concentração de glicose não deve exceder 8 g/100 kcal, devendo-se monitorar o paciente constantemente a fim de se evitar hiperglicemia. A hiponatremia é distúrbio metabólico muito comum em crianças hospitalizadas, sendo a secreção de hormônio antidiurético estimulada por situações como infecções abdominais, dor, náuseas e uso de analgésicos opioides. Sendo assim, soluções com osmolaridades baseadas na regra de Holliday-Segar devem ser evitadas, sob risco de aumento da retenção hídrica e hiponatremia diluicional⁷³. As demais recomendações eletrolíticas, de acordo com a regra, devem ser mantidas e individualizadas para cada caso.

A dor abdominal é altamente prevalente em pacientes com PA, sendo o principal sintoma que requer tratamento inicial. Analgésicos comuns, tendo em vista a frequente alta intensidade da dor, podem ser insuficientes, sendo necessária constante reavaliação da dor em crianças. Opioides podem ser necessários, porém deve ser evitado o uso de doses máximas dos medicamentos, tendo em vista a ocorrência de náuseas e vômitos, além de contração dos esfíncteres digestivos. O tramadol pode ser utilizado na dose de 1 mg/kg/dose até quatro vezes ao dia, diluído em soro fisiológico e em infusão mínima de 20 minutos.

Antibioticoprofilaxia, bem como a utilização de medicações adjuvantes no tratamento da PA, como análogos da somatostatina e corticosteroides, não devem ser utilizados de maneira rotineira, tendo em vista a ausência de estudos e ensaios clínicos que atestem a segurança e eficácia dessas medicações na redução da morbimortalidade de pacientes com PA^{71,74}.

Aspectos nutricionais

Pacientes com PA grave apresentam um estado hipermetabólico e hiperdinâmico, também graças à magnitude da resposta inflamatória sistêmica gerada, que cria um estado de estresse orgânico altamente catabólico⁷⁵.

Os estudos a respeito da terapia nutricional nos casos de PA são crescentes em número nos últimos anos, tendo sido o aspecto mais discutido no manejo dos pacientes com PA. A prática clínica, em consequência, mudou muito quando comparada às das últimas décadas, quando se acreditava que o jejum absoluto era necessário para promover a recuperação pancreática e, assim, reduzir o estímulo à secreção enzimática e reduzir os níveis de inflamação da glândula. Esse manejo tradicional está associado a maior morbimortalidade e, usualmente, a maior tempo de internação dos pacientes⁷⁶.

O melhor entendimento dos efeitos da NP tem levado a indicações mais restritas dessa modalidade em casos de PA. Tem sido demonstrado que a NP prejudica a resposta imune humoral e celular, aumenta a magnitude da resposta pró-inflamatória, a translocação bacteriana e as taxas de infecção em modelos experimentais e em pacientes com PA grave. Por outro lado, a ausência da nutrição enteral (NE) resulta em atrofia da mucosa gastrointestinal, supercrescimento bacteriano, aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana. A introdução precoce da NE previne

a atrofia mucosa e mantém a integridade da mucosa intestinal e do tecido linfóide associado; além disso, mantendo a flora bacteriana normal intestinal, limita a translocação de bactérias para a circulação portal e sistêmica e a consequente sepse^{77,78}.

Marik et al.⁷⁹ revisaram, em metanálise, os principais ensaios clínicos comparando NP com NE e seus respectivos desfechos em casos de pacientes com PA, em um total de nove ensaios envolvendo a população adulta. Os desfechos estudados foram mortalidade, taxa de aquisição de novas infecções e falência de órgãos e tempo de internação hospitalar. Em quase todos os desfechos estudados nessa metanálise, a NE foi superior à NP, com razão de chances de 0,5 para mortalidade (intervalo de confiança de 95% – IC 95% 0,26-0,97), 0,33 para infecções (IC 95% 0,2-0,54) e 0,32 para disfunção orgânica (IC 95% 0,18-0,56). O risco muito reduzido de infecções encontrado em pacientes com NE pode justificar a redução da mortalidade do mesmo grupo, tendo em vista a gravidade da infecção e sepse como complicadores dos casos de PA. Oláh et al.⁸⁰ atualizaram a metanálise em 2010 incluindo mais oito ensaios clínicos, encontrando amplo benefício na redução da mortalidade em pacientes em vigência de NE na grande maioria dos estudos. Disfunção orgânica também foi estudada por Wu et al.⁸¹, que encontraram em estudo de coorte retrospectivo de 107 pacientes adultos incidência quatro vezes maior de disfunção orgânica em pacientes que receberam NP prolongada quando comparados aos que receberam NE.

Tendo em vista a aceitação ampla dos benefícios da NE em pacientes com PA, passou-se a questionar qual seria a formulação enteral ideal para administração, tendo em vista a existência de mais de cem tipos de formulações diferentes. De maneira simples, as fórmulas podem ser divididas em três categorias: elementares ou semielementares, contendo aminoácidos ou oligopeptídeos, maltodextrinas e triglicérides de cadeias médias e longas; poliméricas, contendo proteínas não hidrolisadas, maltodextrinas e oligofrutossacarídeos, além de triglicérides de cadeias longas; e as dietas imunomoduladoras, contendo substratos que supostamente modulam a atividade do sistema imune, como probióticos, glutamina, arginina e ácidos graxos ômega-3⁸². Em casos de PA, o uso de fórmulas elementares apresenta uma série de vantagens teóricas quando comparadas às poliméricas e, de acordo com as mesmas, parecem ser mais vantajosas e superiores às poliméricas na terapia nutricional inicial da PA, como melhor absorção intestinal, menor estímulo para a secreção exócrina pancreática e melhor tolerância; entretanto, o preço significativamente maior desse tipo de fórmulas elementares e a reduzida disponibilidade constituem uma barreira para seu amplo uso.

A tolerância à dieta enteral também é obstáculo para a progressão da alimentação e consequente redução das complicações. Hegazi et al.⁸³ avaliaram de maneira retrospectiva pacientes adultos com PA grave, classificando-os em três grupos de acordo com a velocidade de progressão da dieta enteral.

Petrov et al.⁸⁴ estudaram em metanálise ensaios clínicos comparando os tipos de formulação enteral e os desfechos

de pacientes adultos com PA. Foram analisados 20 ensaios clínicos, sendo comparadas dietas elementares com poliméricas, dietas com e sem probióticos e dietas com ou sem imunomoduladores. Considerando-se os desfechos – intolerância à dieta, complicações infecciosas e mortalidade –, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tipos de dieta estudados.

Até o momento, não existem ensaios clínicos nem níveis de evidência confiáveis para recomendações exclusivas sobre dieta em casos de PA em crianças; entretanto, recomenda-se a introdução precoce de dieta enteral, no máximo 48 horas após o diagnóstico, se as condições clínicas e o trânsito intestinal assim permitirem, reservando-se a opção de NP apenas em pacientes com intolerância à dieta enteral, manifestada por vômitos, distensão abdominal e resíduos volumosos pelas sondas nasogástrica ou nasoenteral.

Deve-se dar preferência à via oral para alimentação; entretanto, caso o quadro clínico não permita, deve ser administrada dieta através de sonda. A localização jejunal é preferencial para que a redução na secreção enzimática do pâncreas seja maximizada⁸⁵; por outro lado, a colocação exata da sonda no jejuno requer endoscopia, procedimento que pode trazer riscos à criança grave, referentes ao próprio exame e à necessidade de sedação. A colocação de sonda gástrica também é possível, ocorrendo migração da mesma na maioria dos casos para as primeiras porções do intestino delgado; entretanto, nessa situação, a progressão da dieta deve ser mais lenta, pelo maior risco de intolerância quando comparada à via jejunal⁸⁶. Não existem recomendações exatas sobre o volume inicial de dieta e o modo de progressão da mesma, devendo cada caso ser analisado segundo a tolerância à dieta e ocorrência de sintomas como os descritos acima, associados ao volume de resíduo encontrado em 24 horas pela sonda.

Complicações e prognóstico da pancreatite aguda em crianças

As complicações observadas em crianças com PA podem ser imediatas ou tardias. Complicações imediatas podem incluir choque hipovolêmico e séptico, associado à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Disfunção renal e derrames cavitários, como ascite e derrame pleural, bem como síndrome do desconforto respiratório agudo podem também complicar o quadro⁸⁷. As complicações tardias mais comuns envolvem a necrose pancreática e a formação de pseudocistos. Pseudocistos, quando pouco sintomáticos e sem evidências de complicações (como infecção e sangramentos), podem ser manejados sem necessidade de intervenção cirúrgica.

A mortalidade de crianças com PA pode chegar a 11%, sendo taxas mais altas provavelmente encontradas em crianças com doenças de base^{4,56}. Essa taxa, menor do que a encontrada em adultos, pode ser explicada pela quase ausência de casos de PA secundária ao alcoolismo em crianças, etiologia esta que encerra maior mortalidade.

Muitos aspectos, dentro do contexto da PA em crianças, ainda necessitam de maior elucidação e estudos prospectivos específicos para recomendações baseadas em evidência nessa

faixa etária. Como exemplos, podemos citar a validação dos critérios diagnósticos utilizados em adultos e a eficácia de métodos diagnósticos mais elaborados, como a RM e o real papel da CPER como diagnóstico e tratamento³.

Conclusões

A PA é uma doença de grande importância em crianças, devido às dificuldades diagnósticas e gravidade dos sintomas e complicações associadas, e tem sua incidência cada vez maior devido à maior suspeição e ao melhor conhecimento de suas características clínicas. As principais causas de PA em crianças são doença biliar e medicações, porém até 1/3 dos pacientes pode não ter etiologia definida no momento do diagnóstico. O tratamento baseia-se em medidas de suporte e reposição volêmica em casos específicos, bem como na precoce introdução de NE, a depender das condições clínicas do paciente, de modo a reduzir a morbidade associada à doença. O diagnóstico precoce e o manejo apropriado podem contribuir para a melhor evolução do paciente com PA e prevenir as complicações imediatas e tardias relacionadas.

Referências

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128:586-90.
- Nydegger A, Couper RT, Oliver MR. *Childhood pancreatitis*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:499-509.
- Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:262-70.
- Park A, Latif SU, Shah AU, Tian J, Werlin S, Hsiao A, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:316-22.
- Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. 2010;39:5-8.
- Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17:491-7.
- Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1313-6.
- Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr*. 2002;140:622-4.
- Chang YJ, Chao HC, Kong MS, Hsia SH, Lai MW, Yan DC. Acute pancreatitis in children. *Acta Paediatr*. 2011;100:740-4.
- Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152:106-10.
- van Geenen EJ, van der Peet DL, Mulder CJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc*. 2009;23:950-6.
- Ozel A, Uysal E, Tufaner O, Erturk SM, Yalcin M, Basak M. Duodenal duplication cyst: a rare cause of acute pancreatitis in children. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:584-6.
- Ohno Y, Kanematsu T. Annular pancreas causing localized recurrent pancreatitis in a child: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:1052-5.
- Hwang SS, Paik CN, Lee KM, Chung WC, Jang UI, Yang JM. Recurrent acute pancreatitis caused by an annular pancreas in a child. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:848-9.
- Tzetzis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, Papatheodorou A, Doudounakis S, Tsezou A, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet*. 2007;71:451-7.
- Santhosh S, Witt H, te Morsche RH, Nemoda Z, Molnár T, Pap A, et al. A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:317-20.
- Schmitt F, Le Henaff G, Piloquet H, Leclair MD, David A, Heloury Y, et al. Hereditary pancreatitis in children: surgical implications with special regard to genetic background. *J Pediatr Surg*. 2009;44:2078-82.
- Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr*. 2007;96:534-7.
- Segal I, Yaakov Y, Adler SN, Blau H, Broide E, Santo M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ion channel function testing in recurrent acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:810-4.
- Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas*. 2011;40:517-21.
- Lee YJ, Kim KM, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. High incidence of PRSS1 and SPINK1 mutations in Korean children with acute recurrent and chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:478-81.
- Lal A, Lal DR. Hereditary pancreatitis. *Pediatr Surg Int*. 2010;26:1193-9.
- Morinville V, Slivka A. Cystic fibrosis transmembrane regulator mutations and pancreatic disease: closing the gap between genotype and phenotype. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:240-2.
- Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952;21:54-63.
- Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996;110:1975-80.
- Freira S, Lourenço T, Cerqueira R, Tavares P, Pereira G, Barata D, et al. Pancreatite hereditária na criança. *Acta Med Port*. 2009;22:313-7.
- Corleto VD, Gambardella S, Gullotta F, D'Apice MR, Piciocchi M, Galli E, et al. New PRSS1 and common CFTR mutations in a child with acute recurrent pancreatitis, could be considered an "Hereditary" form of pancreatitis? *BMC Gastroenterol*. 2010;10:119.
- Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61.
- Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2977-81.
- de Beaufort C, Beck P, Seligmann R, de Meirleir L, de Schepper J. Acute pancreatitis after growth hormone treatment: disease or treatment linked? *Eur J Pediatr*. 2006;165:652-3.
- Faienza MF, Delvecchio M, Indrio F, Francavilla R, Acquafredda A, Cavallo L. Acute pancreatitis in a girl with panhypopituitarism due to craniopharyngioma on growth hormone treatment. A combination of risk factors. *Horm Res*. 2009;71:372-5.
- Gerstner T, Büsing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42:39-48.

33. Ozaydin E, Yükselgüngör H, Köse G. [Acute hemorrhagic pancreatitis due to the use of valproic acid in a child.](#) Eur J Paediatr Neurol. 2008;12:141-3.
34. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Vacaro-Bolívar I, Rojas JM. [Acute pancreatitis associated to the use of valproic acid.](#) Arq Neuropsiquiatr. 2009;67:513-5.
35. Garg R, Agarwala S, Bhatnagar V. [Acute pancreatitis induces by ifosfamide therapy.](#) J Pediatr Surg. 2010;45:2071-3.
36. Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M, Basmaci R, Lorrot M. [Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline.](#) Pediatr Infect Dis J. 2010;29:890-1.
37. Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, Martín-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. [Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase.](#) J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:790-3.
38. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:162-7.
39. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. [Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy.](#) J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:812-5.
40. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. [Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia.](#) Pediatr Blood Cancer. 2010;54:199-205.
41. Crawford MW, Pehora C, Lopez AV. [Drug-induced acute pancreatitis in children receiving chemotherapy for acute leukemia: does propofol increase the risk?](#) Anesth Analg. 2009;109:379-81.
42. Bai HX, Ma MH, Orabi AI, Park A, Latif SU, Bhandari V, et al. [Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children.](#) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:423-8.
43. Asano T, Kuwabara K, Takagi A, Hatori T, Hamada H, Imai T, et al. [Acute pancreatitis complicating typhoid fever in a 4-year-old girl.](#) Pediatr Int. 2007;49:1004-6.
44. Glória Silva F, Paiva M, Tavares A, Lacerda A, Pereira G, Marques A, et al. [Paediatric Burkitt lymphoma presenting as acute pancreatitis.](#) Acta Med Port. 2008;21:515-20.
45. Soyer T, Egritas O, Atmaca E, Akman H, Oztürk H, Tezic T. [Acute pancreatitis: a rare presenting feature of Henoch Schonlein purpura.](#) J Paediatr Child Health. 2008;44:152-3.
46. Bultron G, Latif U, Park A, Phatak U, Pashankar D, Husain SZ. [Acute pancreatitis in a child with celiac disease.](#) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:137-8.
47. Rose W, Puliyl MM, Moses PD, Danda D. [Acute pancreatitis as the initial presentation in systemic lupus erythematosus.](#) Indian J Pediatr. 2009;76:846-7.
48. Fusilli G, De Mitri B. [Acute pancreatitis associated with the measles virus: case report and review of literature data.](#) Pancreas. 2009;38:478-80.
49. Franco J, Fernandes R, Oliveira M, Alves AD, Braga M, Soares I, et al. [Acute pancreatitis associated with varicella infection in an immunocompetent child.](#) J Paediatr Child Health. 2009;45:547-8.
50. Oliveira PH, Silva B, Oliveira AH, Figueiredo C. [Acute pancreatitis and child sexual abuse.](#) Acta Paediatr. 2011;100:138-40.
51. Briem-Richter A, Grabhorn E, Wenke K, Ganschow R. [Hemorrhagic necrotizing pancreatitis with a huge pseudocyst in a child with Crohn's disease.](#) Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:234-6.
52. Parri N, Innocenti L, Collini S, Bechi F, Mannelli F. [Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child.](#) Pediatr Emerg Care. 2010;26:592-3.
53. Rivero HG, Lee JO, Herndon DN, Mecott GA, Kulp GA, Kraft R, et al. [The role of acute pancreatitis in pediatric burn patients.](#) Burns. 2011;37:82-5.
54. Sutherland I, Ledder O, Cramer J, Nydegger A, Catto-Smith A, Cain T, et al. [Pancreatic trauma in children.](#) Pediatr Surg Int. 2010;26:1201-6.
55. Mattix KD, Tataria M, Holmes J, Kristoffersen K, Brown R, Groner J, et al. [Pediatric pancreatic trauma: predictors of nonoperative management failure and associated outcomes.](#) J Pediatr Surg. 2007;42:340-4.
56. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. [Pancreatitis in children.](#) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:591-5.
57. Kandula L, Lowe ME. [Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers.](#) J Pediatr. 2008;152:106-10.
58. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. [Practice guidelines in acute pancreatitis.](#) Am J Gastroenterol. 2006;101:2379-400.
59. Harvey RT, Miller WT Jr. [Acute biliary disease: initial CT and follow-up US versus initial US and follow-up CT.](#) Radiology. 1999;213:831-6.
60. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on "Management of Acute Pancreatitis" Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. [AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis.](#) Gastroenterology. 2007;132:2019-21.
61. Darge K, Anupindi S. [Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP.](#) Pediatr Radiol. 2009;39:S153-7.
62. Siegel MJ, Martin KW, Worthington JL. [Normal and abnormal pancreas in children: US studies.](#) Radiology. 1987;165:15-8.
63. Chao HC, Lin SJ, Kong MS, Luo CC. [Sonographic evaluation of the pancreatic duct in normal children and children with pancreatitis.](#) J Ultrasound Med. 2000;19:757-63.
64. Berrocal T, Prieto C, Pastor I, Gutierrez J, al-Assir I. [Sonography of pancreatic disease in infants and children.](#) Radiographics. 1995;15:301-13.
65. Rickes S, Uhle C, Kahl S, Kolfenbach S, Monkemüller K, Effenberger O, et al. [Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis.](#) Gut. 2006;55:74-8.
66. Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. [Disorders of the pediatric pancreas: imaging features.](#) Pediatr Radiol. 2005;35:358-73.
67. Shanbhogue AK, Fasih N, Surabhi VR, Doherty GP, Shanbhogue DK, Sethi SK. [A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis.](#) Radiographics. 2009;29:1003-26.
68. Chavhan GB, Babyn PS, Manson D, Vidarsson L. [Pediatric MR cholangiopancreatography: principles, technique, and clinical applications.](#) Radiographics. 2008;28:1951-62.
69. Pfau PR, Chelimsky GG, Kinnard MF, Sivak MV Jr, Wong RC, Isenberg GA, et al. [Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents.](#) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35:619-23.
70. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. [Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography.](#) Pancreas. 2006;32:229.
71. Andersson R, Swärd A, Tingstedt B, Akerberg D. [Treatment of acute pancreatitis: focus on medical care.](#) Drugs. 2009;69:505-14.
72. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. [Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better?](#) Clin Nutr. 2006;25:497-504.
73. Montañana PA, Modesto i Alapont V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. [The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study.](#) Pediatr Crit Care Med. 2008;9:589-97.
74. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. [Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.](#) Ann Surg. 2007;245:674-83.
75. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. [Acute pancreatitis.](#) Lancet. 2008;371:143-52. Haney JC, Pappas TN. [Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management.](#) Surg Clin North Am. 2007;87:1431-46.
76. Haney JC, Pappas TN. [Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management.](#) Surg Clin North Am. 2007;87:1431-46.

77. Marik PE, Pinsky MR. Death by total parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 2003;29:867-9.
78. Vieira JP, Araújo GF, Azevedo JR, Goldenberg A, Linhares MM. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Acta Cir Bras.* 2010;449-54.
79. Marik PE. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:131-8.
80. Oláh A, Romics L Jr. Evidence-based use of enteral nutrition in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:309-16.
81. Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 2010;39:248-51.
82. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:1-5.
83. Hegazi R, Raina A, Graham T, Rolniak S, Centa P, Kandil H, et al. Early jejunal feeding initiation and clinical outcomes in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:91-6.
84. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96:1243-52.
85. Piciocchi M, Merola E, Marignani M, Signoretti M, Valente R, Cocomello L, et al. Nasogastric or nasointestinal feeding in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3692-6.
86. Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas.* 2005;31:353-9.
87. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest.* 2003;124:2341-51.

Correspondência:

Eduardo Mekitarian Filho
Instituto da Criança do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da USP
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647
CEP 05403-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 2661.8500
E-mail: emf2002@uol.com.br