



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Diagnóstico e Intervenção da Insuficiência Pancreática Exócrina em idade pediátrica**

Daniela Lopes da Silva Chin Muon

#### **Orientado por:**

Professora Doutora Ana Isabel Gouveia Costa da Fonseca Lopes

#### **Co-Orientado por:**

Doutora Maria Helena Domingos de Sousa Loreto

---

**Junho'2022**

## **RESUMO**

A Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) é caracterizada por uma diminuição da secreção de enzimas pancreáticas, condicionando malabsorção de micro e macronutrientes. Manifesta-se como malnutrição e sintomatologia gastro-intestinal inespecífica, nomeadamente diarreia/esteatorreia, distensão abdominal e flatulência, associando-se em idade pediátrica, a má progressão estaturó-ponderal.

A etiologia da IPE poderá ser primária (pancreática) ou secundária (extra-pancreática). De entre as causas mais frequentes destacam-se a Pancreatite Crónica Primária, a Fibrose Quística e a Síndrome de Schwachman-Diamond. A IPE Transitória é uma entidade raramente descrita, sem etiologia esclarecida, mas que deverá igualmente fazer parte do diagnóstico diferencial de IPE, após exclusão das causas conhecidas.

O diagnóstico da IPE inclui a avaliação direta e/ou indireta da função pancreática, sendo o método mais generalizado na prática clínica o doseamento de elastase fecal. A intervenção baseia-se na terapêutica de substituição enzimática, tendo como objetivo a normalização do estado nutricional e o alívio sintomático.

O presente trabalho constitui uma revisão narrativa relativa ao diagnóstico e terapêutica da IPE em geral, salientando a importância do seu reconhecimento e diagnóstico diferencial no contexto de esteatorreia e/ou má progressão ponderal em idade pediátrica. Com base na análise de três algoritmos atuais, é feita uma proposta de síntese que inclui recomendações sobre o diagnóstico, terapêutica e seguimento destes doentes.

**Palavras-chave:** Insuficiência Pancreática Exócrina, Terapêutica de Substituição Enzimática, Esteatorreia, Má progressão estaturó-ponderal, Elastase fecal

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## **ABSTRACT**

Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI) is characterized by a decrease in the secretion of pancreatic enzymes, resulting in malabsorption of micro and macronutrients. Its manifestations include malnutrition and unspecific gastro-intestinal symptoms, namely diarrhea/steatorrhea, bloating and flatulence and, in pediatric age, it associates to poor height-weight progression.

The etiology of EPI can be primary (pancreatic) or secondary (extra-pancreatic). Among the most frequent causes are Primary Chronic Pancreatitis, Cystic Fibrosis and Schwachman-Diamond Syndrome. Transitory EPI without a clarified etiology is a rarely described entity, but it should also be part of the differential diagnosis of EPI after exclusion of known causes. The diagnosis of EPI includes the direct and/or indirect assessment of pancreatic function, with the most used method in clinical practice being the measurement of fecal elastase. The approach to these patients is based on enzyme replacement therapy and the main goal is to normalize the nutritional status and relieve symptoms.

The present work comprises a narrative review regarding the diagnosis and treatment of EPI in general, emphasizing the importance of its recognition and differential diagnosis in the context of steatorrhea and/or poor weight progression in pediatric age. Based on the analysis of three recent algorithms, a summary that includes recommendations on the diagnosis, therapy and follow-up of these patients is presented.

**Keywords:** Exocrine Pancreatic Insufficiency, Enzyme Replacement Therapy, Steatorrhea, Poor height-weight progression, Fecal elastase

The author is exclusively responsible for this Final Work, and FMUL is not responsible for the content presented in it.

## ÍNDICE

Resumo .....	2
Abstract.....	3
Siglas e Abreviaturas.....	5
Metodologia .....	6
Introdução .....	7
Epidemiologia .....	7
Fisiopatologia.....	7
Etiologia .....	8
Manifestações Clínicas .....	15
Diagnóstico .....	15
MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO (MCDTS) PARA AVALIAÇÃO DE IPE.....	15
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	20
Tratamento .....	24
Follow-Up.....	28
Prognóstico.....	29
Algoritmos de Avaliação .....	30
Comentário Final .....	36
Bibliografia.....	38
Anexos .....	43

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

APC – Australasian Pancreatic Club

CCK – Colecistocinina

CFA – Coefficient of fat absorption

CFTR – Cystic fibrosis transmembrane regulator

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

DC – Doença Celíaca

EF – Elastase Fecal

ESPGHAN – European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

FQ – Fibrose Quística

INSPPIRE – International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE

IPE – Insuficiência Pancreática Exócrina

MCDTs – Meios complementares de diagnóstico e terapêutica

NASPGHAN – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

PA – Pancreatite Aguda

PAI – Pancreatite Autoimune

PC – Pancreatite Crónica

PERT – Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

RGE – Refluxo Gastro-Esofágico

SSD – Síndrome de Schwachman-Diamond

TC – Tomografia Computorizada

TGI – Trato Gastro-Intestinal

TR-TGM <sup>13</sup>C – Teste respiratório com triglicéridos de cadeia média marcados com <sup>13</sup>C

## **METODOLOGIA**

Para a elaboração deste trabalho, a pesquisa bibliográfica foi baseada na revisão de artigos que foram selecionados da base de dados *Pubmed*. Foram pesquisados artigos (Pesquisa por Título, Palavras-Chave e Abstract) publicados desde 2003 até 2021 (inclusive) e em língua inglesa. Foram incluídos Artigos originais, Artigos de revisão, *Case-Reports*, Revisões Sistemáticas, Meta-Análises e Recomendações de sociedades científicas.

## **INTRODUÇÃO**

A Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) é caracterizada pela malabsorção de micro e de macronutrientes, conseqüente a uma diminuição da secreção de enzimas pancreáticas exócrinas, nomeadamente amilase, lipase e tripsina. Esta condição cursa com malnutrição e sintomatologia gastro-intestinal inespecífica, designadamente esteatorreia. (Capurso et al., 2019)

Por se apresentar muitas vezes com manifestações pouco específicas, existem dados que fazem suspeitar de que possa estar subdiagnosticada. Na sua base existem várias etiologias possíveis, o que dificulta a abordagem da mesma. Posto isto e, dado o aumento de morbilidade e diminuição de qualidade de vida que se associam à IPE, é importante identificar precocemente os doentes que têm um risco aumentado de apresentar ou vir a desenvolver esta patologia, por forma a iniciar tratamento adequado e, assim, minimizar as complicações.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A prevalência da IPE na população, quer em idade adulta quer em idade pediátrica, não é conhecida. Um estudo populacional escandinavo realizado em 2004, que incluiu 914 adultos entre os 50 e os 75 anos, procurou avaliar a prevalência e os principais fatores de estilo de vida associados a IPE, usando como método diagnóstico o doseamento de elastase fecal. Com base nos resultados deste estudo, estima-se que a prevalência de IPE na faixa etária estudada seja entre 8.2-12.9% e que aumente com a idade (Rothenbacher et al., 2005).

Em relação à idade pediátrica, trata-se de uma patologia pouco comum e frequentemente subdiagnosticada nas fases iniciais, não havendo evidência epidemiológica disponível para este grupo etário. (Garah et al., 2019)

## **FISIOPATOLOGIA**

As secreções pancreáticas são constituídas maioritariamente por água, iões de sódio, potássio, cloreto e bicarbonato. A secreção pancreática exócrina é regulada por diversos

fatores, entre os quais se encontram a estimulação vagal, a ativação de vias neurais pela distensão gástrica e a libertação de secretina mediada pela presença de conteúdo ácido no duodeno. Estes constituintes inorgânicos são necessários quer para o transporte das enzimas pancreáticas secretadas pelas células acinares para o lúmen intestinal, quer para a neutralização do pH das secreções gástricas, uma vez que o pH ótimo para as enzimas pancreáticas é neutro. (Capurso et al., 2019; Pandol, 2015)

As enzimas pancreáticas são fundamentais para a digestão dos alimentos, sendo que um défice das mesmas pode resultar em malnutrição. Por um lado, a amilase contribui para a digestão de hidratos de carbono, nomeadamente mediante clivagem de polissacáridos de cadeia longa em maltose dissacárido. Por outro lado, a tripsina é importante na digestão das proteínas, ao clivar as cadeias polipeptídicas em cadeias menores. A digestão dos lípidos é indubitavelmente mais complexa do que a dos restantes macronutrientes devido à sua natureza hidrofóbica, sendo que a lipase pancreática é responsável pela digestão dos lípidos, em particular dos triglicéridos. Por último, as vitaminas são maioritariamente obtidas na dieta e apesar de não sofrerem o processo de digestão, a sua absorção varia de acordo com a sua composição. No caso das vitaminas lipossolúveis – as vitaminas A, D, E e K –, a sua absorção é semelhante à dos lípidos. (McQuilken, 2021)

## **ETIOLOGIA**

A etiologia da IPE poderá ser primária/pancreática ou secundária/extra-pancreática.

A IPE é mais frequentemente causada por patologias que levam à destruição do parênquima pancreático, de entre as quais se destacam a Pancreatite Crónica (PC) secundária a diversas etiologias como por exemplo a PC hereditária, malformações anatómicas, Fibrose Quística (FQ), e a Síndrome de Schwachman-Diamond (SSD). (J. E. Domínguez-Muñoz, 2011)

Para que a IPE seja clinicamente significativa, é necessária uma redução de aproximadamente 90% das enzimas pancreáticas, o que acontece em 60-90% dos doentes 10-12 anos após o diagnóstico de PC. A IPE também pode surgir em doentes com antecedentes de Pancreatite Aguda em que ocorra perda significativa de parênquima. (Capurso et al., 2019)

Numa revisão narrativa realizada em 2019, Capurso et al. procurou-se avaliar a prevalência de IPE nas diversas etiologias, bem como os fatores associados à sua ocorrência, na população adulta; os resultados são apresentados na Tabela 1. (Capurso et al., 2019)

**Tabela 1**

*Prevalência de IPE nas diversas etiologias*

<b>EPI caused by pancreatic disorders</b>		
Disease	EPI prevalence	Factors associated with EPI occurrence
Chronic pancreatitis	30%–90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Long disease duration</li> <li>• Alcoholic etiology</li> <li>• Extensive calcifications</li> <li>• Ductal obstruction</li> </ul>
Acute pancreatitis	Mild pancreatitis: 15%–20% Severe pancreatitis: 30%–40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necrosis extent (&gt;30%)</li> <li>• Alcoholic etiology</li> </ul>
Autoimmune pancreatitis	30%–60%	Extensive mass/calcification
Unresectable pancreatic cancer	20%–60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Head localization</li> <li>• Large size</li> <li>• Ductal obstruction</li> <li>• Coexistent chronic pancreatitis</li> </ul>
Pancreatic neoplasms after surgery	Pancreaticoduodenectomy: 80%–90% Distal pancreatectomy: 20%–50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Whipple intervention*</li> <li>• Gastropancreatic anastomosis*</li> </ul>
Benign pancreatic tumor (before surgery)	30%–60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Head localization</li> <li>• Large size</li> <li>• Ductal obstruction</li> <li>• Coexistent chronic pancreatitis</li> </ul>
Cystic fibrosis	80%–90%	Classes I, II, III, VI CFTR mutations
Shwachman–Diamond syndrome	80%–90%	–
<b>EPI caused by extrapancreatic disorders</b>		
Type I diabetes	30%–50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High insulin requirement</li> <li>• Poor glycemic control</li> <li>• Early diabetes onset</li> </ul>
Type II diabetes	20%–30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin requirement</li> <li>• Poor glycemic control</li> <li>• Long diabetes duration</li> </ul>
Inflammatory bowel disease	Ulcerative colitis: 10% Crohn's disease: 4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease reactivation (only for temporary EPI)</li> <li>• Long disease duration</li> <li>• Surgical patients</li> </ul>
Celiac disease	5%–80%	Untreated disease (no gluten-free diet)
Pediatric intestinal transplantation	10%	
HIV syndrome	10%–50%	Retroviral therapy
Gastrointestinal surgery	Total/subtotal gastrectomy: 40%–80% Esophagectomy: 16%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive intestinal resection</li> <li>• Vagal denervation</li> </ul>
Sjogren's syndrome	10%–30%	
Aging	15%–30%	Age >80 years
Tobacco usage	10%–20%	Alcohol usage
Somatostatin analogs therapy	20%	

Nota: Retirada de “Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management”, de Capurso et al., 2019, em *Clinical and Experimental Gastroenterology* (Vol. 12, pp. 129–139).

A incidência de **Pancreatite Crônica** em crianças permanece baixa, mas tem vindo a aumentar, ao longo dos últimos anos. Ao contrário dos adultos onde se acredita que a PC é fortemente influenciada pelo álcool e tabagismo, as etiologias genéticas e obstrutivas são muito mais comuns em crianças (della Corte et al., 2018; Pohl & Uc, 2015).

Na última década, várias formas sindrômicas de EPI em crianças têm sido associadas a mutações genéticas específicas (Tabela 2). Conhecer essas associações genéticas é útil na avaliação de uma criança com EPI. (Taylor et al., 2015)

## Tabela 2

### *Síndromes genéticas associadas a EPI*

Disease	OMIM	Gene/locus	Comments
CF	219700	<i>CFTR</i>	Most common
SDS	260400	<i>SBDS</i>	Hematologic abnormalities, short stature, skeletal anomalies, and malignancies
JBS	243800	<i>UBR1</i>	Nasal alar hypoplasia and congenital deafness
PMPS	557000	<i>mtDNA</i>	Refractory anemia in infancy
Pancreatic agenesis	260370	<i>IPF1</i>	Both endocrine and EPI
Congenital lipase deficiency	614338	<i>PNLIP</i>	Steatorrhea but usually without FTT
Congenital enterokinase deficiency	226200	<i>PRSS7</i>	Protein malabsorption and no steatorrhea
Syndrome of EPI, dyserythropoietic anemia, calvarial hyperostosis	612714	<i>COX4I2</i>	Steatorrhea, FTT, and anemia
PACA	609069	<i>PTF1A</i>	Diabetes mellitus and cerebellar agenesis

CF = cystic fibrosis; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; EPI = exocrine pancreatic insufficiency; FTT = ??; JBS = Johanson-Blizzard syndrome; mtDNA = mitochondrial DNA; OMIM = ??; PACA = pancreatic and cerebellar agenesis; PMPS = Pearson marrow pancreas syndrome; SBDS = Shwachman-Bodian-Diamond syndrome; SDS = Shwachman-Diamond syndrome.

Nota: Retirada de “ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children.”, de Taylor C et al., 2015, em *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Vol. 61, pp. 144–153)

A **Fibrose Quística** é uma doença autossômica recessiva causada por uma mutação em ambos os alelos de um gene localizados no braço longo do cromossoma 7 (região 7q31). Este gene, o *cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)* codifica a proteína CFTR. As mutações são variadas e dividem-se em 6 grandes classes. A doença afeta o funcionamento do pâncreas exócrino, mas também envolve numerosos órgãos, apresentando manifestações clínicas variadas. O tipo de mutação da proteína CFTR determina o risco e forma de apresentação da doença, sendo que os indivíduos com mutações severas nos 2 alelos (Classes I, II, III e VI) têm tendência a manifestar IPE no primeiro ano de vida - cerca de 85% dos doentes com FQ. (Ooi et al., 2015; Singh et al., 2017)

O benefício de identificar os recém-nascidos assintomáticos, através do rastreio neonatal, prende-se com a possibilidade de otimizar precocemente o estado nutricional, através dos hábitos alimentares e através da administração de PERT, diminuindo, assim, o risco de complicações. (Paranjape et al., 2014)

A **Síndrome de Schwachman-Diamond** é a segunda causa hereditária mais comum de IPE. Esta doença caracteriza-se pela substituição das células acinares por gordura, culminando em IPE e subsequente diminuição dos níveis de elastase fecal. (Sankararaman et al., 2019)

Outras síndromes genéticas menos frequentes incluem a Síndrome Johanson-Blizzard, a Síndrome de Pearson, a Síndrome de Jeune e a agenesia pancreática, que são também responsáveis pelas formas mais graves da doença. (Sankararaman et al., 2019)

Relativamente aos **fatores obstrutivos**, importa salientar o pâncreas divisum que está presente em 7% da população geral, mas em 50% dos doentes com mutações genéticas, nomeadamente CFTR, e pancreatite; pelo que se sugere um efeito sinérgico desta alteração congénita com as mutações genéticas. (Pohl et al., 2015)

Para além disso, a anomalia da junção dos canais pancreaticobiliares representa a **malformação** mais frequente, sendo que a disfunção do Esfíncter de Oddi e os quistos do colédoco também devem ser tidos em consideração. Posto isto, as malformações anatómicas devem ser cuidadosamente avaliadas, com recurso a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM) e, caso se justifique, Tomografia Computorizada (TC) ou Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) diagnóstica. (Della Corte et al., 2018)

A IPE também pode surgir na sequência de **Pancreatite Aguda (PA)** (Capurso et al., 2019), cujo diagnóstico, de acordo com a INSPPIRE e a NASPGHAN, assenta na presença de 2 de 3 critérios: dor abdominal de origem pancreática, valores de amilase e/ou lipase 3 vezes superiores ao limite superior do normal e achados imagiológicos compatíveis com envolvimento pancreático (Della Corte et al., 2018). Huang W. et al. numa revisão sistemática e meta-análise incluindo 370 doentes avaliados em 49 publicações pretendem avaliar a prevalência, progressão, etiologia e indicações para PERT em

doentes com pancreatite aguda, quer à admissão quer no seu *follow-up*. As conclusões apresentadas neste estudo revelaram que a prevalência de IPE à admissão era de 62%, diminuindo no *follow-up* para 35% e que a IPE é duas vezes mais prevalente na PA severa do que na PA moderada. Em suma, a prevalência de IPE é substancial nos doentes com PA, quer à admissão quer no *follow-up*; contudo, o estudo não esclarece a intervenção que se deve ter nestes doentes, pelo que seriam necessários estudos complementares. (Huang et al., 2019)

Em idade pediátrica, as principais causas de pancreatite aguda diferem das dos adultos e incluem os fatores biliares/obstrutivos promovidos por malformações anatómicas que provocam um aumento das pressões intra-ductal e parenquimatosa, medicamentos e doenças sistémicas, sendo idiopática em 5-30% dos casos (Della Corte et al., 2018; Pohl et al., 2015).

Existe ainda a **Pancreatite Aguda Recorrente (PAR)**, definida como a presença de 2 episódios distintos de PA com retorno ao estado basal no intervalo, sendo que, na maioria dos casos, ocorre uma evolução para PC (Della Corte et al., 2018). Os fatores de risco associados a estas duas patologias encontram-se listados na tabela 3, realçando a importância dos fatores genéticos em idade pediátrica.

### Tabela 3

Fatores de risco para Pancreatite Aguda Recorrente e Pancreatite Crônica, em idade pediátrica

Genetic (most common)	PRSS1
	CFTR
	SPINK1
	CTRC
	CPA1
	CEL
	CEL-HYB
Obstructive	CLDN2
	Pancreas divisum
	Gallstones
	Sphincter of Oddi dysfunction
	Anomalous junction of the biliary and pancreatic ducts
	Annular pancreas
Toxic-metabolic	Ampullary obstruction
	Medications
	Hypertriglyceridemia
	Hypercalcemia
	Metabolic diseases
Autoimmune	Chronic renal failure
	Idiopathic

Nota: Retirada de “Paediatric pancreatitis”, de Pohl, J. F., & Uc, A., 2015, em *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 31, Issue 5, pp. 380–386).

Por último, embora infrequente em idade pediátrica, importa mencionar a **Pancreatite Autoimune (PAI)** (Pohl et al., 2015). Um estudo do grupo INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE) – multicêntrico, retrospectivo, envolvendo mais de 400 crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos, entre 2012 e 2015 – demonstrou que apenas cerca de 4% das crianças com PC tem PAI como principal fator de risco (Morinville et al., 2014; Scheers et al., 2018). Reconhece-se que a PAI pode ocorrer em qualquer idade (mais frequentemente na adolescência) e em qualquer etnia. Manifesta-se principalmente por dor abdominal ou icterícia obstrutiva e, apesar de apresentar boa resposta à corticoterapia, 10 a 15% dos doentes eventualmente desenvolverão IPE ou diabetes (Scheers et al., 2018).

De entre as **causas extra-pancreáticas**, destacam-se as patologias que causam obstrução do ducto pancreático, como tumores da ampola ou do pâncreas, que são pouco frequentes em idade pediátrica (Sankararaman et al., 2019); patologias que condicionem uma diminuição da estimulação do pâncreas como a Doença Celíaca; inativação mediada por ácido das enzimas pancreáticas como na Síndrome de Zollinger-Ellison ou ressecção cirúrgica do pâncreas ou trato gastrointestinal como na gastrectomia ou duodenopancreatectomia. (J. E. Domínguez-Muñoz, 2011). Tanto a Diabetes *Mellitus* Tipo 1 como a Tipo 2 surgem associadas a IPE, propondo-se como fatores predisponentes a diminuição dos efeitos tróficos da insulina e a inflamação, bem como o dano microvascular provocado pela microangiopatia diabética que induz fibrose ou isquémia pancreática e, conseqüentemente, diminuição do volume pancreático (Søfteland et al., 2019).

Em países em desenvolvimento, a **malnutrição** também é uma causa importante de IPE. Foram descritos casos de IPE em crianças com desnutrição aguda grave (Kwashiorkor), na medida em que a malnutrição grave se associa a alterações estruturais e funcionais do pâncreas, como atrofia dos ácinos e diminuição da secreção de lipase e tripsina respetivamente. Na maioria dos casos, estas alterações revertem com o tratamento da desnutrição aguda grave. (Güven et al., 2020; Sankararaman et al., 2019)

A **IPE transitória** deve fazer parte do diagnóstico diferencial de IPE. O diagnóstico só deverá ser estabelecido após exclusão de outras etiologias, nomeadamente fibrose quística, doença celíaca e pancreatite, e após exclusão de valores de elastase fecal falsamente diminuídos e demonstração de retorno à normalidade sem intervenção específica. Trata-se de uma entidade raramente reportada, sem etiologia esclarecida, com escassa informação na literatura médica. (Garah et al., 2019)

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

A sintomatologia associada à IPE surge apenas quando mais de 90% dos ácinos pancreáticos estão afetados.

A malnutrição é uma manifestação muito frequente (J. E. Domínguez-Muñoz, 2011; Sobotka & Forbes, 2019); outras manifestações clínicas incluem perda de peso ou dificuldade em aumentar de peso, má progressão estatura-ponderal, diarreia, distensão abdominal, flatulência e esteatorreia, a qual se caracteriza por fezes pastosas/líquidas, volumosas, com gordura visível, cheiro fétido e que flutuam ou ficam coladas ao local onde são depositadas (Freeman et al., 2021; Garah et al., 2019).

## **DIAGNÓSTICO**

Por apresentarem sintomatologia inespecífica, os doentes com IPE são por vezes difíceis de diagnosticar. Assim, para um diagnóstico o mais precocemente possível, é necessário um alto grau de suspeição.

De acordo com a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), as indicações para a realização de meios complementares de diagnóstico (testes funcionais) incluem: 1. avaliação da presença de IPE em doentes com diarreia crónica, esteatorreia ou má progressão estatura-ponderal; 2. determinação da função pancreática em doentes com FQ; 3. avaliação da eficácia de terapêutica enzimática de substituição (Pancreatic Enzyme Replacement Therapy – PERT) em doentes previamente diagnosticados com IPE; 4. exclusão de PC em doentes com exame imagiológicos normais ou inconclusivos, nomeadamente em crianças com dor abdominal crónica e persistente. (Taylor et al., 2015)

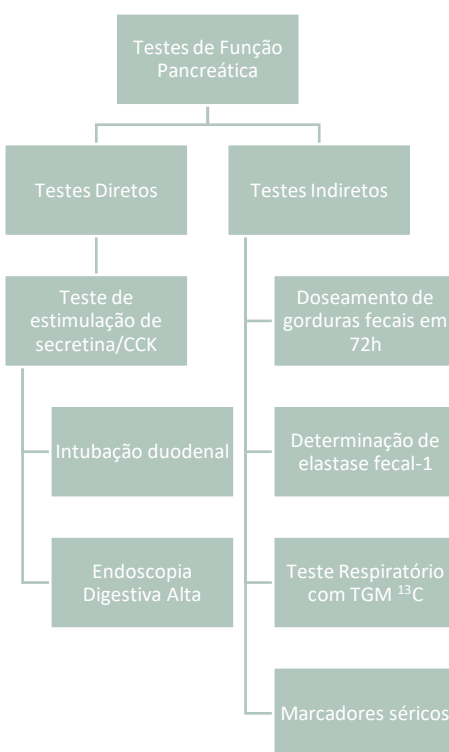
### **Meios complementares de diagnóstico (MCDTs) para avaliação de IPE**

A principal utilidade da avaliação funcional do pâncreas em doentes com doença pancreática conhecida ou após cirurgia GI, é identificar a existência de IPE primária ou secundária e a necessidade de iniciar PERT, bem como monitorizar a eficácia da terapêutica. (J. E. Domínguez-Muñoz, 2011)

Os testes de função pancreática podem ser classificados em diretos e indiretos com base no seu mecanismo (Figura 1). Os testes diretos determinam a capacidade de secreção do pâncreas ao quantificarem o volume secretado, o bicarbonato e/ou enzimas após estimulação, ou medindo os níveis de enzimas pancreáticas no sangue ou nas fezes. Por outro lado, os testes indiretos avaliam o efeito das enzimas pancreáticas na digestão, através de sinais de maldigestão (L. LATERZA et al., 2013).

**Figura 1**

*Testes de Função Pancreática*



Nota: Adaptada de "Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children", de Sankararaman, S. et al., 2019, em *Nutrition in Clinical Practice* (Vol. 34, Issue S1, pp. S27–S42)

## ○ Testes Diretos

- Teste de estimulação de secretina ou Colecistocinina (CCK)

Atualmente, o teste de estimulação de secretina é o único teste direto para avaliação da função pancreática. Este teste pode ser realizado por dois métodos distintos: intubação duodenal (*dreiling tube*) ou endoscopia digestiva alta.

A intubação duodenal, pouco utilizada na prática clínica, consiste na administração endovenosa de secretina e/ou colecistocinina seguida da colheita de fluídos duodenais por meio de uma sonda nasoduodenal. De acordo com a maioria dos protocolos, a colheita dos fluídos deve ser realizada a cada 15 minutos durante 1 hora, permitindo a sua análise avaliar o pH, a concentração de bicarbonato, a concentração de proteínas totais e a atividade das enzimas pancreáticas (Domínguez Muñoz, 2010).

O segundo método segue o mesmo princípio, mas com recurso à endoscopia digestiva alta. Por se tratar de um teste altamente padronizado e por ser uma opção mais prática, este é o teste direto mais utilizado (J. E. Domínguez-Muñoz et al., 2017).

Estes testes são considerados os mais precisos para o diagnóstico de IPE. No entanto, por serem métodos invasivos, dispendiosos e não amplamente disponíveis, o seu uso está limitado a centros especializados. Como tal, surge a necessidade de encontrar um teste com elevada acuidade diagnóstica, mas com maior aplicabilidade na prática clínica, ou seja, um teste menos dispendioso, acessível, não invasivo, simples e cómodo para o doente.

## ○ Testes Indiretos

- Doseamento das gorduras fecais em 72h

A quantificação de gordura nas fezes compreende a colheita de fezes durante 3 dias consecutivos (72h), período durante o qual o indivíduo deve ingerir uma dieta com 100g de gordura por dia. Habitualmente, a quantificação é feita de acordo com o método *Van de Kamer*, considerando-se que há esteatorreia quando a quantidade de gordura é superior a 7g em 24 horas (Taylor et al., 2015).

Apesar de ser considerado o *gold standard* para a identificação de esteatorreia, não é adequado para o diagnóstico de disfunção pancreática ligeira a moderada. É de realçar que

a ausência de estatorreia também não permite excluir o diagnóstico de IPE (J. E. Domínguez-Muñoz et al., 2017).

Outras limitações deste método de diagnóstico incluem baixa disponibilidade, baixa *compliance* dos doentes por se tratar de um procedimento incómodo, necessidade da amostra ser refrigerada e o facto do resultado ser afetado pela PERT, obrigando à sua interrupção (Taylor et al., 2015).

- Determinação da elastase fecal (EF)

A determinação da elastase fecal é atualmente o método indireto mais utilizado para avaliar a função pancreática. A elastase-1 fecal é uma enzima libertada pelo pâncreas que, por ser resistente às bactérias endoluminais, sofre poucas alterações ao longo do trato gastrointestinal (TGI) (Taylor et al., 2015). Para além disso, quando se encontra nas fezes, é uma enzima extremamente resistente a diferentes pH e temperaturas, facilitando assim o processo de armazenamento das amostras que se mantêm viáveis até uma semana a temperatura ambiente e até um mês quando armazenadas a 4°C (Capurso et al., 2019).

Convencionalmente, um valor de EF <200µg/g de fezes colhidas é considerado o *cut-off* para o diagnóstico de IPE, um valor entre 100-200µg/g é indicativo de IPE ligeira e um valor <100µg/g é diagnóstico de IPE grave, independentemente da idade. Este teste apresenta elevada sensibilidade para o diagnóstico de disfunção pancreática moderada a grave (Shandro et al., 2018).

O método usado para quantificar a EF emprega anticorpos monoclonais que não apresentam reação cruzada com a elastase presente na PERT, evitando assim a interrupção da terapêutica, o que representa uma vantagem face a outros métodos diagnósticos. Outra vantagem é a facilidade com que as amostras podem ser colhidas ao nível dos cuidados de saúde primários. Desta forma, dada a sua ampla disponibilidade e elevado custo-benefício, a determinação da elastase fecal apresenta-se como uma boa opção de 1ª linha na avaliação de IPE (J. E. Domínguez-Muñoz et al., 2017).

A principal limitação deste teste são os resultados falsos-positivos condicionados por fezes líquidas. Ainda assim, nestes casos, é possível proceder à liofilização das fezes e posterior doseamento da EF (J. E. Domínguez-Muñoz et al., 2017).

- Teste respiratório com triglicéridos de cadeia média marcados com  $^{13}\text{C}$  (TR-TGM  $^{13}\text{C}$ )

O teste respiratório utilizado para diagnóstico de IPE baseia-se na administração de um substrato de triglicéridos de cadeia média marcados com  $^{13}\text{C}$ . O substrato é digerido pelas enzimas pancreáticas, nomeadamente a lipase, sendo posteriormente absorvido e metabolizado, culminando na libertação de  $^{13}\text{CO}_2$  para a corrente sanguínea e na sua eliminação pelo ar expirado (L. LATERZA et al., 2013).

Uma das vantagens deste teste é a sua utilidade na avaliação da eficácia de PERT e o facto de não ser invasivo. Contudo, os resultados são influenciados por diversos fatores, nomeadamente doenças hepáticas ou intestinais que interfiram na absorção, doenças pulmonares e a pela própria produção endógena de  $\text{CO}_2$ . À semelhança do que acontece com o doseamento de gorduras fecais, também o TR-TGM  $^{13}\text{C}$  avalia a malabsorção de gordura, não necessariamente no contexto de IPE. Para além disso, o substrato não está amplamente disponível e o teste é difícil de realizar em lactentes e durante a primeira infância por falta de colaboração dos mesmos (Taylor et al., 2015).

- Marcadores séricos

Uma vez que a IPE se caracteriza por uma diminuição dos valores de enzimas pancreáticos, é possível fazer o doseamento de tripsinogénio, lipase e amilase por testes de imunorreatividade. No entanto, por apresentarem baixa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de IPE, o seu uso é limitado à confirmação diagnóstica, pelo que são pouco usados na prática clínica (Capurso et al., 2019; Taylor et al., 2015)

Para avaliação do estado nutricional, é importante o doseamento das vitaminas lipossolúveis, apolipoproteínas, colesterol total, magnésio, cálcio, selénio, zinco e caroteno. Também os níveis de hemoglobina, albumina e HbA1c podem estar diminuídos nestes doentes (Capurso et al., 2019; Taylor et al., 2015). A possibilidade de diagnosticar IPE com

base em marcadores séricos foi investigada num estudo de coorte com 114 pacientes (idade média 48.1 anos) com PC, 38 dos quais tinham IPE. Dos marcadores estudados, o magnésio foi o que melhor se correlacionou com a presença de IPE, sendo que o *cut-off* para diagnóstico era um valor de 2.05mg/dL. Demonstrou-se que valores de hemoglobina, albumina, pre-albumina e proteína de ligação ao retinol abaixo do limite inferior do normal e valores de HbA1c acima do limite superior do normal estavam significativamente associados a IPE. A conclusão que se retirou deste estudo é que valores normais destes marcadores poderiam excluir IPE com um elevado valor preditivo negativo (Lindkvist et al., 2012).

Adicionalmente, um estudo observacional realizado por Jalal et al. (Jalal et al., 2021), no qual foram investigados 112 pacientes com sintomas de malabsorção – tendo sido excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, sob terapêutica de substituição enzimática ou com achados imagiológicos sugestivos de malignidade, teve como objetivo avaliar prospectivamente a prevalência de IPE associada a défice de micronutrientes em pacientes com e sem IPE secundária a doença pancreática benigna. Na avaliação destes doentes, simultaneamente ao doseamento de EF (IPE considerada se valores < 200µg/g), foram doseados os níveis séricos de micronutrientes: pre-albumina, proteína de ligação ao retinol, cobre, zinco, selénio e magnésio. Foi demonstrado um défice de micronutrientes em 18.8% dos pacientes do estudo, sendo este défice significativamente mais prevalente nos pacientes com IPE (41.5%) do que nos pacientes sem IPE (5.6%); concluindo-se que, nos doentes com suspeita de doença pancreática, se deve pedir o doseamento sérico de pré-albumina, selénio e magnésio.

## **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

O diagnóstico etiológico de IPE é complexo, quer a causa seja pancreática ou extra-pancreática, e está dependente da apresentação clínica (Taylor et al., 2015).

A história clínica e exame objetivo detalhados são fundamentais para a deteção de uma possível etiologia, sendo fundamental incluir nesta avaliação a história alimentar, o padrão

de crescimento estatura-ponderal, antecedentes cirúrgicos ou familiares que possam levar a EPI e sintomas de malabsorção de gorduras (Freeman et al., 2021).

Cada patologia tem as suas manifestações próprias e critérios de diagnóstico bem definidos. Na avaliação inicial, é importante excluir Fibrose Quística através da realização da prova do suor e Doença Celíaca através do doseamento de antitransglutaminase e IgA total.

No que diz respeito ao diagnóstico de causas pancreáticas, a PA é confirmada pela presença de 2 de 3 critérios: dor abdominal de origem pancreática, valores de amilase e/ou lipase 3x superiores ao limite superior do normal e achados imagiológicos compatíveis com envolvimento pancreático (Della Corte et al., 2018). De lembrar que a PA só cursa com IPE se existir perda significativa de parênquima. (Capurso et al., 2019)

Em relação à PC, o seu diagnóstico requer achados de imagem característicos e consistentes com PC (especificamente, calcificações radiograficamente evidentes e irregularidades do ducto pancreático, como estenoses e dilatações) juntamente com 1 dos 3 seguintes critérios: dor abdominal compatível com origem pancreática, evidência de insuficiência pancreática exócrina (IPE) ou evidência de insuficiência pancreática endócrina, ou uma amostra de biópsia pancreática demonstrando evidência histológica de PC (Freeman et al., 2021).

Quanto ao diagnóstico etiológico de pancreatite, os exames complementares devem ser dirigidos consoante a suspeita. Nesse sentido, o relatório da ESPGHAN e NASPGHAN elaborado em 2015 (Taylor et al., 2015) recomenda que, caso a criança apresente um episódio único de pancreatite aguda e sem história familiar, a investigação inicial inclua a pesquisa de um agente causador: fármacos, álcool, hipertrigliceridemia, hipercalcemia ou agentes virais e a realização de uma ecografia abdominal para estudo anatómico e pesquisa de litíase biliar. (Taylor et al., 2015)

Por outro lado, crianças que apresentem um episódio único de pancreatite aguda mas tenham história familiar de pancreatite aguda recorrente ou pancreatite crónica, bem como crianças que apresentem PAR ou PC têm indicação para a pesquisa de mutações genéticas (CFTR, SPINK1, CTRC, PRSS1). Nessa eventualidade, aconselha-se a colaboração com a

Especialidade de Genética Médica, por forma a elaborar o melhor plano na realização de testes genéticos numa criança com IPE.

Para além das doenças genéticas, é importante, nestas crianças, considerar as doenças auto-imunes ou do tecido conjuntivo.

Por último, pode ser necessário recorrer a exames de imagem – não só a ecografia abdominal, mas também a CPRM, para avaliação de malformações anatómicas e eventuais complicações decorrentes. A ecografia abdominal, pela sua acessibilidade, é o primeiro exame de imagem a ser utilizado e permite avaliar o tamanho e contornos do pâncreas, a presença de fluído peri-pancreático, o diâmetro do ducto pancreático principal e a presença de calcificações. No entanto, a CPRM é o exame de escolha por também não ser invasivo e permitir visualizar estruturas de menores dimensões – útil para excluir litíase biliar e avaliar variantes anatómicas como a existência de pâncreas divisum. A CPRE, por sua vez, por se tratar de um exame invasivo e mais difícil de realizar em crianças, fica reservada para intervenções terapêuticas (Taylor et al., 2015).

Uma vez excluídas as causas conhecidas, importa considerar uma outra entidade, a IPE Transitória. O primeiro *case-report* descrito foi em 2003 (van Biervliet et al., 2003): criança de 9 anos que, na sequência de um quadro de gastroenterite aguda por enterovírus, permaneceu com queixas de diarreia persistente (duração > 1 mês, 4 dejeções por dia, cor amarela), associada a aumento do apetite e perda ponderal de 8%, negando dor abdominal e sem achados significativos ao exame objetivo. O diagnóstico foi feito pela presença de esteatorreia, elastase fecal <15 µg/g de fezes e TR-TGM <sup>13</sup>C com baixa percentagem de absorção. Quanto à etiologia, o caso não foi atribuível às causas mais comuns de PC por avaliação laboratorial e imagiológica; contudo não foi possível excluir que houvesse dano na mucosa, uma vez que não foi estudada a arquitetura intestinal. Os sintomas reverteram com a administração de PERT e a evolução foi favorável com melhoria sintomática e ganho ponderal. O exame foi repetido ao fim de 5 meses, após suspensão de PERT, apresentado uma percentagem de absorção de 26%; sem recorrência dos sintomas na avaliação 2 anos

após este episódio. Em síntese, reitera a importância de realizar testes de função pancreática em doentes com IPE no contexto de infeções virais.

Garah *et al.* (2019) realizou um estudo retrospectivo em que analisou 43 crianças com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos com mediana da idade à data do diagnóstico de 3 anos (intervalo 0.2-15 anos), que apresentavam níveis baixos de elastase fecal (IPE considerada se EF1 <200mg/g); foram excluídos os doentes com FQ e os que apresentavam outras comorbilidades, nomeadamente doença hepática colestática (n=5), DII (n=3), PC (n=2), suspeita de SSD (n=1), doenças metabólicas (n=2), tumor neuroendócrino do pâncreas (n=1), DC e pancreatite (n=1), doença renal poliquística (n=2), Síndrome de Pearson (n=1), Síndrome de Johanson-Blizzard (n=1), anomalias cromossómicas e distúrbios (n=2), fibrose hepática (n=1), défice de IGF1 (n=1), ileostomia devido a fibrose hepática (n=1) e pâncreas atrófico (n=1). Como tal, os doentes incluídos no estudo (n=17) não apresentavam comorbilidades do foro gastrointestinal ou sistémico e as principais manifestações eram má progressão estatura-ponderal e/ou diarreia. (Garah et al., 2019)

Neste estudo, foram analisados os resultados laboratoriais e a somatometria dos participantes. Dos resultados, destaca-se: mediana dos níveis de EF de 71µg/g (intervalo 0.67-180 µg/g) e mediana para o tempo de normalização dos valores de EF de 6 meses (intervalo 1-48 meses). Todos os participantes apresentavam ecografia abdominal, avaliação analítica para diagnóstico de doença celíaca e teste do suor normais e 9 dos doentes foram tratados com PERT até normalização dos valores de elastase. (Garah et al., 2019)

Apesar de limitado pela sua natureza retrospectiva e pela dimensão da amostra, este estudo enfatiza a importância de IPE transitória enquanto diagnóstico diferencial, sendo necessária mais investigação no sentido de clarificar a sua etiologia e patogénese (Garah et al., 2019).

Em suma, os testes de função pancreática, associados à avaliação analítica, exames de imagem e testes genéticos, representam o melhor método de diagnóstico e de avaliação no contexto de IPE.

## **TRATAMENTO**

O tratamento dos doentes com IPE baseia-se em alterações da dieta e do estilo de vida, na terapêutica de substituição com enzimas pancreáticas e na suplementação com vitaminas lipossolúveis.

### **Alterações da dieta/estilo de vida**

Atualmente, acredita-se que as recomendações devem ser adaptadas a cada doente, de acordo com o seu estado nutricional. A avaliação do estado nutricional consiste em perceber os hábitos alimentares do doente, incluindo hábitos alcoólicos, proceder à avaliação antropométrica (circunferência do braço, circunferência muscular do braço, prega cutânea tricipital) para além do cálculo do índice de massa corporal e consiste no doseamento de marcadores nutricionais séricos já previamente mencionados (Nikfarjam et al., 2017).

Inicialmente, recomendava-se aos doentes com IPE limitar a ingestão de gorduras até 20g/dia, por forma a reduzir a esteatorreia. No entanto, uma vez que esta restrição condiciona um défice no aporte de vitaminas lipossolúveis, uma dieta com restrição de gorduras já não é recomendada por rotina. Por outro lado, o consumo de fibra não deverá ser superior a 25g/dia, uma vez que a fibra pode absorver as enzimas e como tal, atrasar a absorção dos nutrientes (Phillips et al., 2021). Os triglicéridos de cadeia média, por serem diretamente absorvidos pela mucosa intestinal, poderão ser úteis para fornecer calorías a estes pacientes e para reduzir a esteatorreia nos doentes com fraca resposta a PERT. No tratamento destes doentes, está ainda recomendada a cessação tabágica e alcoólica. Contudo, o efeito destes consumos na fisiopatologia da IPE em idade pediátrica ainda não está bem estudado (Freeman et al., 2021).

Uma abordagem multidisciplinar destes doentes deverá incluir o acompanhamento em Consulta de Dietética e Nutrição, por forma a avaliar a ingestão de nutrientes e promover a educação dos doentes, para prevenir quer a malnutrição, quer a obesidade (Phillips et al., 2021; Trout et al., 2021).

### **Terapêutica de substituição com enzimas pancreáticas (PERT)**

Em condições fisiológicas, a secreção de enzimas pancreáticas aumenta em resposta à ingestão de alimentos, atingindo valores máximos de 3000-6000 IU/min, aos 20 a 60 minutos pós-prandial. Posteriormente, os níveis de enzimas voltam a descer, atingindo um *plateau* que se mantém durante 3 a 4 horas. O objetivo da terapêutica de substituição com enzimas pancreáticas é mimetizar este padrão em doentes com IPE (J. Domínguez-Muñoz, 2011).

Nos adultos, para evitar esteatorreia, as preparações enzimáticas administradas devem fornecer, pelo menos, 30000 IU de lipase ativa. A administração destas doses tornou-se possível com o advento de preparações de enzimas em cápsulas gastrorresistentes – esta formulação é capaz de evitar a inativação mediada por ácido, para além de garantir que a libertação das enzimas ocorre simultaneamente à libertação dos nutrientes. Para garantir uma maior eficácia terapêutica, as cápsulas devem ser tomadas ao longo da refeição e não antes ou após a mesma e devem ser engolidas sem mastigar (Nikfarjam et al., 2017).

Por outro lado, em idade pediátrica, as doses de PERT recomendadas são dependentes ou do peso corporal ou da quantidade de gordura presente em cada refeição. Em lactentes e crianças que não consigam engolir cápsulas, existe a possibilidade de abri-las e misturar o seu conteúdo a alimentos acídicos como puré de maçã. Nestes casos, recomenda-se a ingestão posterior de água por forma a remover os grânulos e prevenir úlceras (Phillips et al., 2021; Sankararaman et al., 2019). Atualmente, todas as preparações de PERT disponíveis são de origem suína, sendo importante que o doente tome conhecimento deste facto antes de concordar em iniciar a terapêutica (Phillips et al., 2021).

É consensual que o principal objetivo da terapêutica é normalizar o estado nutricional dos doentes e aliviar os sintomas. Este tratamento tem elevada eficácia na diminuição da excreção de gordura, diminuição da frequência de dejeções e no aumento da consistência das fezes. Contudo, a eficácia terapêutica pode ser afetada por baixa *compliance* dos doentes, administração de doses insuficientes, pH intestinal ácido e sobrecrecimento bacteriano intestinal.

O primeiro passo para garantir a eficácia terapêutica é confirmar a *compliance* dos doentes, uma vez que este tratamento requer o cumprimento rigoroso de horários. Em segundo lugar, outra causa de baixa eficácia terapêutica é a administração de doses insuficientes de enzimas, sendo que existem várias recomendações relativamente às doses de PERT (Capurso et al., 2019).

De La Iglesia-García et al. (2017), numa revisão sistemática e meta-análise incluindo 17 ensaios clínicos randomizados, onde analisaram 477 doentes com idade média de 50 anos, pretenderam avaliar a eficácia da terapêutica de substituição enzimática em doentes com IPE secundária a Pancreatite Crónica. Os resultados demonstraram que a realização de PERT diminuiu a excreção de gordura fecal e o desconforto abdominal, sem apresentar efeitos adversos significativos. Em síntese, este estudo demonstrou que a terapêutica de substituição enzimática é indicada para corrigir IPE e estados de malnutrição em doentes com PC e que a sua eficácia pode ser potenciada pelos seguintes fatores: aumento da dose, uso de formulações gastrorresistentes, administração em simultâneo com a comida e supressão de ácido (de La Iglesia-García et al., 2017).

Güven et al. realizou um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia de PERT no aumento ponderal e na IPE em crianças diagnosticadas com malnutrição moderada e severa, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde, e que apresentavam IPE moderada ou severa. Este estudo incluiu 40 crianças com idade média 4.97 anos (intervalo 2.1-16 anos) que frequentaram uma clínica na Turquia entre dezembro de 2018 e Fevereiro de 2019, e que foram aleatoriamente divididas num grupo que foi tratado com PERT (2000 UI/kg/dia) associada a suplementação hipercalórica e num grupo controlo tratado apenas com suplementação hipercalórica. Os resultados demonstraram, em ambos os grupos, um aumento significativo do peso, altura e IMC; embora não tenha sido demonstrado uma diferença significativa nem do perímetro abdominal nem dos valores de EF. Para além disso, as avaliações após o tratamento não foram significativamente diferentes das avaliações antes do tratamento, em nenhum dos grupos, não corroborando a eficácia da terapêutica com PERT. Contudo, este estudo é limitado pelo tamanho da amostra, mas também pela curta duração do tratamento (8 semanas) (Güven et al., 2020).

De acordo com as mais recentes recomendações para o tratamento de IPE nos adultos – recomendações do Reino Unido de 2021 –, para que a terapêutica seja eficaz em indivíduos adultos, a dose de PERT inicial deverá ser igual ou superior a 50,000 Unidades de lipase por refeição e 25,000 Unidades de lipase por *snack* (Nível de Evidência 1A). Para além disso, é recomendado que o doente ajuste a dose se sentir que a terapêutica está a ser ineficaz (Phillips et al., 2021).

Em indivíduos adultos, não existe uma dose máxima de PERT. No entanto, quando são excedidas as 10,000 unidades de lipase/Kg/dia e, após confirmação da *compliance*, devem ser consideradas outras causas para os sintomas antes de se aumentar a dose. Os efeitos adversos mais comuns da PERT são náuseas, vômitos e desconforto abdominal (Phillips et al., 2021). Contudo, doses excessivamente altas (>50,000 unidades de lipase/Kg/dia) podem cursar com colonopatia fibrosante (Fieker et al., 2011; Pancreatic Club, 2015).

Em idade pediátrica, as doses de PERT recomendadas são dependentes ou do peso corporal ou da quantidade de gordura presente em cada refeição. Apesar de a primeira opção ser mais conveniente e fácil de calcular, a segunda opção é mais fisiológica. A terapêutica deve ser realizada sempre que há ingestão de alimentos, incluindo leite materno, leite artificial ou suplementos nutricionais (Sankararaman et al., 2019).

Quando a dose de PERT é baseada no peso corporal, está recomendado iniciar com 500 a 1,000 unidades de lipase/Kg/refeição até uma dose máxima de 3,000 unidades de lipase/Kg/refeição, sem nunca exceder 10,000 unidades de lipase/Kg/dia (Freeman et al., 2021). Nos lactentes e durante a primeira infância, está recomendada uma dose de 2000-4000 unidades de lipase/120mL de leite artificial; nas crianças em idade escolar, está recomendada uma dose de 1000 unidades de lipase/Kg/refeição; acima dessas idades, recomenda-se 500 unidades de lipase/Kg/refeição (Padula et al., 2019).

O cálculo da dose de PERT de acordo com a quantidade de gordura presente na refeição deverá apenas ser equacionado se não houver uma boa resposta terapêutica com o método anterior. Neste caso, a dose recomendada varia entre 500 e 4000 unidades de lipase/g de gordura (Freeman et al., 2021).

A existência de pH intestinal ácido diminui a eficácia do tratamento, na medida em que um pH<4 leva à destruição irreversível das enzimas. Nestes casos, pode adicionar-se ao tratamento um antagonista dos recetores H2 ou um inibidor da bomba de prótons, devendo sempre optar-se pela monoterapia nos doentes com boa resposta à PERT.

A avaliação da eficácia não deve ser feita só através de parâmetros clínicos como o peso ou o alívio dos sintomas, estando recomendada a avaliação com recurso a métodos objetivos, nomeadamente avaliação analítica (Phillips et al., 2021).

### **Suplementação de vitaminas lipossolúveis (ADEK)**

Os doentes com IPE poderão necessitar de suplementação de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K).

O défice de vitamina D ocorre frequentemente nos doentes com FQ, em parte devido à insuficiência pancreática exócrina que apresentam (Chesdachai & Tangpricha, 2016). Tendo em conta a sua importância no metabolismo ósseo, mas também na prevenção das exacerbações pulmonares e infeções, é importante que seja realizada suplementação desta vitamina. Neste sentido, a Fundação de Fibrose Quística recomenda a suplementação diária ou semanal com colecalciferol em detrimento de ergocalciferol até se atingir uma concentração sérica de 25(OH)D superior a 30ng/mL, sendo que a dose inicial deve ser entre 800-2000 unidade/dia e a dose máxima é de 4000IU/dia em idade pediátrica e 10,000IU/dia em idade adulta. Adicionalmente, deve promover-se a exposição solar (Tangpricha et al., 2012).

### **FOLLOW-UP**

A longo prazo, deve-se investir na educação do doente e familiares, na gestão da terapêutica com PERT e na monitorização dos marcadores séricos de nutrição. As últimas *guidelines* de seguimento de doentes adultos com esta patologia, preconiza que o seguimento seja anual e que a avaliação nutricional seja feita através da clínica, medidas antropométricas e avaliação analítica (Anexo 1) (Phillips et al., 2021).

Em idade pediátrica, para os doentes que apresentem IPE *borderline*/indeterminada/moderada (EF 100-200µg/g de fezes) ou IPE severa (15-100 µg/g de fezes), está recomendado repetir o doseamento a cada 1 a 3 meses, observação por um especialista (Pneumologista, Gastroenterologista), referenciação para Consulta de Dietética e Nutrição e ainda, o estudo de outros marcadores diretos e indiretos de IPE, como as vitaminas lipossolúveis. Enquanto aguardam a avaliação pelo especialista, estes doentes devem iniciar terapêutica com PERT (Freeman et al., 2021).

### **PROGNÓSTICO**

O prognóstico da doença dependerá fundamentalmente da sua etiologia, sendo que a recuperação nutricional tem um papel muito importante.

A diminuição dos níveis séricos de micronutrientes, incluindo vitaminas lipossolúveis, zinco, magnésio, cálcio, tiamina e ácido fólico, bem como lipoproteínas, poderá resultar num aumento da morbidade e mortalidade secundárias, bem como num aumento do risco de complicações relacionadas à malnutrição e a eventos cardiovasculares (CV) (J. E. Domínguez-Muñoz, 2011).

Outra das complicações da IPE é a diminuição na qualidade de vida dos doentes, devido aos sintomas gastrointestinais, absentismo escolar ou laboral, entre outros (Nikfarjam et al., 2017).

## ALGORITMOS DE AVALIAÇÃO

Quanto à marcha diagnóstica na IPE, existem três algoritmos recentes que serão analisados. Em 2021 foi editado um *Position Paper* do comité pancreático da NASPGHAN sobre pancreatite crónica, no qual é proposto um algoritmo de avaliação e terapêutica da IPE, dirigido à idade pediátrica (Anexo 2). De acordo com o mesmo, deverão ser estudadas crianças com suspeita ou com diagnóstico confirmado de IPE, considerando que há suspeita de IPE quando existe patologia concomitante associada a alto risco de IPE (pancreatite crónica, *status* pós pancreatectomia, trauma, doenças auto-imunes) ou quando existem sintomas sugestivos de IPE, nomeadamente má progressão estaturó-ponderal, esteatorreia, dejeções frequentes após as refeições, fezes com cheiro fétido, flatulência, dor abdominal associada à ingestão de alimentos, apetite muito aumentado ou prolapso retal. Por outro lado, o diagnóstico de IPE é confirmado quando os valores de EF são  $<200\mu\text{g/g}$  de fezes (Freeman et al., 2021).

Nestes casos, a primeira abordagem integra a anamnese e pelo exame físico, avaliando possíveis etiologias, antecedentes cirúrgicos ou de outras patologias compatíveis com IPE adquirida, os hábitos alimentares e o padrão de crescimento, sintomas de mal absorção de gorduras e realização prévia de PERT.

Após esta primeira avaliação, se o caso for sugestivo de IPE adquirida, não se deve iniciar imediatamente terapêutica com PERT, mas sim proceder a uma avaliação da função pancreática exócrina. Para essa avaliação, recomenda-se o doseamento dos níveis de elastase fecal, bem como exames laboratoriais dirigidos à etiologia mais provável.

Neste algoritmo, são os valores de elastase fecal que determinam o passo seguinte. Para valores entre  $200\text{-}500\mu\text{g/g}$  de fezes, está recomendado monitorizar o crescimento e sinais e sintomas de mal absorção de gorduras, sem iniciar terapêutica; para valores entre  $100\text{-}200\mu\text{g/g}$  de fezes – considerada IPE *borderline*/indeterminada/moderada – e valores entre  $15\text{-}100\mu\text{g/g}$  de fezes – considerada IPE severa –, está recomendado repetir o doseamento a cada 1 a 3 meses, observação por um especialista (Pneumologista, Gastroenterologista), referenciação para Consulta de Dietética e Nutrição e ainda, o estudo de outros marcadores diretos e indiretos de IPE, como as vitaminas lipossolúveis. Enquanto aguardam a avaliação

pelo especialista, estes doentes devem iniciar terapêutica com PERT. Quando os valores de EF são  $<15\mu\text{g/g}$  de fezes, deve iniciar-se de imediato o tratamento com PERT.

Uma vez iniciada a terapêutica de substituição enzimática, o *follow-up* depende da resposta à mesma. Se houver uma boa resposta, é recomendada a monitorização do crescimento e sintomatologia de mal absorção de gorduras, para além de, anualmente, se proceder ao doseamento de elastase fecal e vitaminas lipossolúveis. Por outro lado, se o tratamento for ineficaz, deve analisar-se a *compliance*, ponderar aumentar a dose de PERT e alterar a formulação. Em último lugar, devem ser consideradas outras causas de malabsorção (Freeman et al., 2021).

Um algoritmo proposto pela Australasian Pancreatic Club (APC) em 2015 (Pancreatic Club, 2015), relativo à idade adulta, apresenta outra divisão: pancreatite definitiva, possível ou improvável, de acordo com a probabilidade que cada etiologia subjacente tem de vir a condicionar IPE. De acordo com o algoritmo proposto pela APC (Anexo 3), quando o diagnóstico de pancreatite é definitivo não são necessários testes de confirmação e deve iniciar-se terapêutica com PERT. Quando o diagnóstico é possível ou improvável, deve proceder-se à avaliação da estrutura pancreática por métodos imagiológicos, à avaliação da função pancreática por testes diretos e indiretos e à avaliação de outros marcadores séricos, nomeadamente magnésio, marcadores nutricionais, vitaminas lipossolúveis e densidade mineral óssea. Caso os resultados destes meios complementares de diagnóstico sejam sugestivos de IPE, deve igualmente iniciar-se tratamento com PERT; contudo, este algoritmo não faz referência aos valores considerados como *cut-off* para o diagnóstico de IPE (Pancreatic Club, 2015).

O terceiro algoritmo, proposto por um Consenso do Reino Unido em 2021 (Phillips et al., 2021), também dirigido à idade adulta, avalia a probabilidade do doente ter IPE consoante as suas patologias subjacentes, mas também de acordo com a presença de sintomas e os valores de elastase fecal (Anexo 4). Desta forma, o diagnóstico de IPE provável corresponde a um doente que apresenta patologia pancreática subjacente e sintomas clínicos de

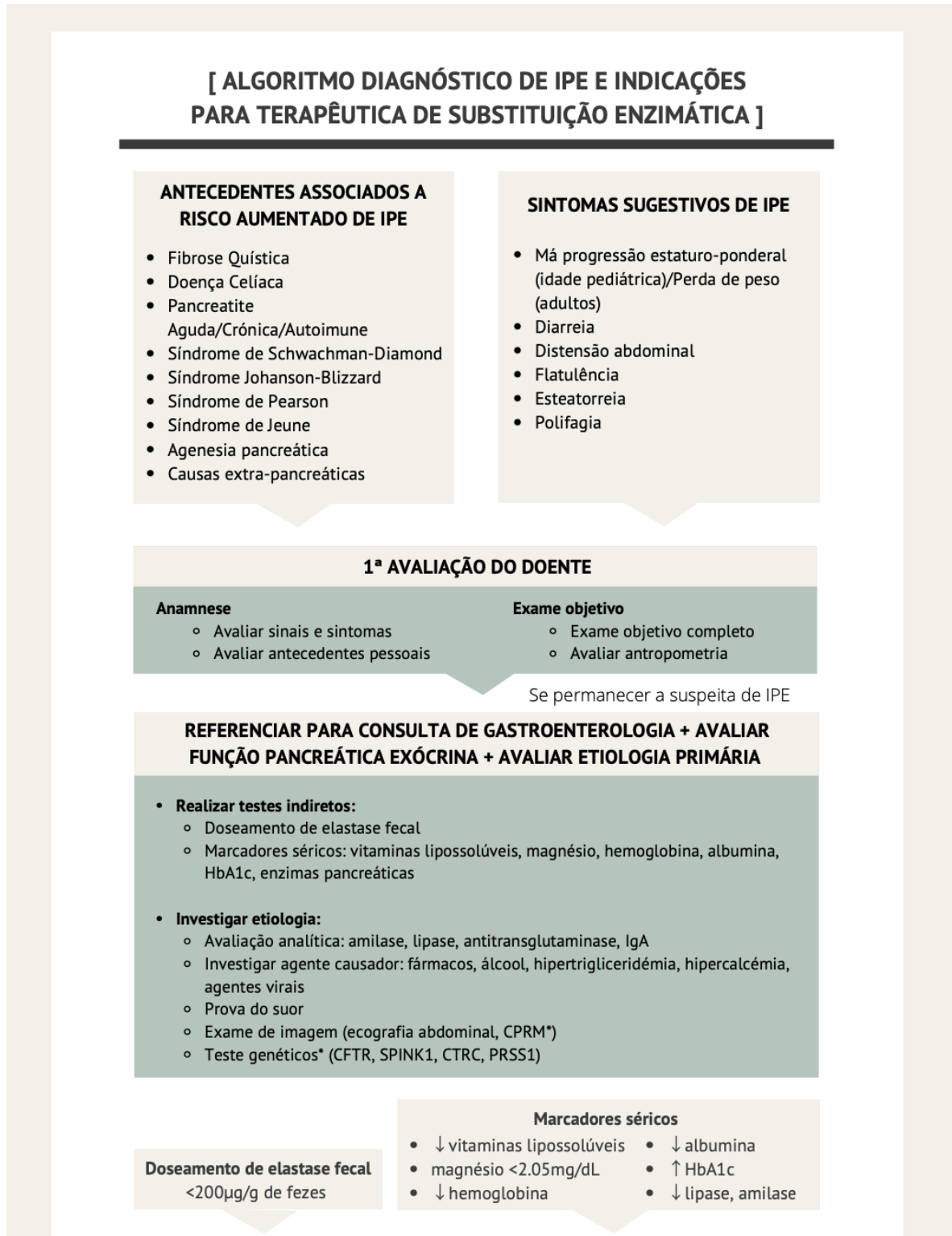
IPE/elastase fecal  $<200\mu\text{g/g}$  de fezes. Nesses casos, o algoritmo propõe iniciar tratamento com PERT e educar o doente acerca da sua realização. Posteriormente, caso os sintomas sejam controlados com a terapêutica, deve apenas proceder-se ao *follow-up* anual com doseamento sérico de micronutrientes, realização de DEXA a cada 2 anos e avaliação da função endócrina a cada 6 a 12 meses. Os doentes devem ser encorajados a aumentar a dose de PERT consoante as suas necessidades e a sua perceção de eficácia terapêutica. Caso contrário, não havendo controlo sintomático sob terapêutica de substituição enzimática, deve aumentar-se a dose da mesma. Atingindo doses  $>10,000$  unidades de lipase/Kg ou  $>100,000$  unidades de lipase/refeição, deve ponderar-se alterar a formulação de PERT, aumentar a dose de IBP e excluir outras patologias – infeção, sobrecrecimento bacteriano do intestino delgado, doença celíaca e ainda outras causas de diarreia (Phillips et al., 2021).

As duas últimas recomendações descritas partem do pressuposto de que o indivíduo com IPE tem uma patologia de base identificada, não considerando a possibilidade de IPE idiopática ou transitória. Para além disso, estes algoritmos e as doses de PERT neles recomendadas destinam-se a adultos, pelo que a terapêutica teria de ser ajustada à idade pediátrica. Posto isto, conclui-se que estes dois algoritmos não podem ser extrapolados para a IPE transitória, uma vez que estes doentes não terão necessariamente fatores de risco identificáveis, mas apenas clínica sugestiva de malabsorção associada a alterações nos testes diretos e indiretos: a destacar valores de elastase fecal e de enzimas pancreáticas diminuídos.

Tendo em consideração as insuficiências do conhecimento e complementaridade dos algoritmos mencionados, o presente trabalho sumariza um algoritmo diagnóstico de IPE e indicações para a realização de terapêutica de substituição com enzimas pancreáticas.

**Figura 2**

*Algoritmo diagnóstico de IPE e Indicações para terapêutica de substituição enzimática*



## REFERENCIAR PARA CONSULTA DE DIETÉTICA E NUTRIÇÃO + INICIAR TRATAMENTO DE SUBSTITUIÇÃO ENZIMÁTICA

### Alterações da dieta/estilo de vida

- Cessação de hábitos tabágicos e alcoólicos
- Consumo de fibra <25g/dia
- Promover ingestão de triglicéridos de cadeia média

### Suplementação de vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K)

#### PERT

- Ponderar formulação e dose:
  - Adultos/crianças com peso  $\geq 50\text{Kg}$ :  $\geq 50,000$  Unidades de lipase/refeição e 25,000 Unidades de lipase/snack
  - Idade pediátrica:
    - Consoante peso corporal: 500 - 1,000 unidades de lipase/Kg/refeição (dose máxima de 3,000 unidades de lipase/Kg/refeição, sem exceder 10,000 unidades de lipase/Kg/dia)
    - Consoante quantidade de gordura ingerida (2ª linha): 500 - 4000 unidades de lipase/g de gordura
- Educar o doente: tomar ao longo da refeição, sem mastigar a cápsula ou adicionar o seu conteúdo a alimentos ácidos (ex.: puré de maçã)

## AVALIAR EFICÁCIA TERAPÊUTICA APÓS 1-3 MESES

- Avaliar sinais e sintomas
- Avaliar antropometria e calcular IMC
- Dosear marcadores nutricionais
- Dosear elastase fecal

### EFICAZ

- *Follow-up* anual
- Encorajar o doente a ajustar a dose consoante as suas necessidades

### INEFICAZ

- Confirmar *compliance*
- Ajustar dose
- Alterar a formulação
- Adicionar inibidor da bomba dos prótons ou antagonista dos recetores H2
- Investigar outras causas para a sintomatologia

Nota: \*A realização destes exames complementares de diagnóstico para a avaliação etiológica não se destina a todas as crianças, devendo ser guiada pela histórica clínica do doente, bem como pela sintomatologia apresentada. Adaptado de “Medical Management

of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee”, de Freeman et. Al, 2021, em *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(2), 324–340; “Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines.”, de Phillips et al., 2021, em *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1); “ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children.”, de Taylor et al., 2015, em *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 61(1), 144–153.

## COMENTÁRIO FINAL

A IPE é uma entidade que se manifesta por sintomas gastro-intestinais como dor abdominal e esteatorreia, associando-se a malabsorção de micro e macronutrientes, bem como malnutrição/perda ponderal em adolescentes e adultos ou má progressão estaturponderal em idade pediátrica (Capurso et al., 2019).

Tendo por base várias etiologias possíveis, a IPE exige um elevado grau de suspeição para que se chegue ao seu diagnóstico.

Tendo em consideração que, em idade pediátrica, a IPE surge geralmente associada a doenças como a FQ, a Síndrome de Schwachman-Diamond ou a PC, é importante, aquando da avaliação de crianças com esta patologia, considerar a possibilidade de estar associada a doenças genéticas e, como tal, proceder à investigação das mesmas (Garah et al., 2019).

A ESPGHAN propõe indicações para a avaliação da função pancreática através de meios complementares de diagnóstico (Taylor et al., 2015), que podem ser diretos ou indiretos (L. LATERZA et al., 2013). Atualmente, o método mais utilizado é o doseamento de elastase fecal, considerando-se que um valor de FE-1  $<200\mu\text{g/g}$  de fezes é o *cut-off* para o diagnóstico de IPE. Trata-se de um teste com elevada sensibilidade para o diagnóstico de disfunção pancreática moderada a grave (Shandro et al., 2018), amplamente disponível até mesmo ao nível dos cuidados primários e com a vantagem de que os resultados não serem afetados pela realização de PERT (J. E. Domínguez-Muñoz et al., 2017).

Dado que, em idade pediátrica, a IPE pode cursar com má progressão estaturponderal e malnutrição, é indispensável que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível, mediante terapêutica enzimática de substituição, cujo principal objetivo é normalizar o estado nutricional dos doentes e aliviar os sintomas, sendo que a PERT apresenta elevada eficácia na diminuição da excreção de gordura, diminuição da frequência de dejeções e no aumento da consistência das fezes (Capurso et al., 2019). A intervenção inclui alterações do estilo de vida, sendo que o acompanhamento destes doentes deverá ser multidisciplinar, incluindo seguimento em Consulta de Dietética e Nutrição (Phillips et al., 2021; Trout et al., 2021).

A Insuficiência Pancreática Exócrina Transitória será provavelmente uma patologia subdiagnosticada, necessitando de estudos mais aprofundados que avaliem a sua prevalência e importância clínica.

Por último, foi proposto um algoritmo de abordagem diagnóstica e de intervenção terapêutica que se pretende que seja útil na prática clínica.

## BIBLIOGRAFIA

- Capurso, G., Traini, M., Piciocchi, M., Signoretti, M., & Arcidiacono, P. G. (2019). Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. In *Clinical and Experimental Gastroenterology* (Vol. 12, pp. 129–139). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>
- Chesdachai, S., & Tangpricha, V. (2016). Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. In *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 164, pp. 36–39). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.013>
- de La Iglesia-García, D., Huang, W., Szatmary, P., Baston-Rey, I., Gonzalez-Lopez, J., Prada-Ramallal, G., Mukherjee, R., Nunes, Q. M., Enrique Domínguez-Muñoz, J., & Sutton, R. (2017). Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-Analysis. In *Gut* (Vol. 66, Issue 8, pp. 1474–1486). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529>
- della Corte, C., Faraci, S., Majo, F., Lucidi, V., Fishman, D. S., & Nobili, V. (2018). Pancreatic disorders in children: New clues on the horizon. In *Digestive and Liver Disease* (Vol. 50, Issue 9, pp. 886–893). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.06.016>
- Domínguez Muñoz, J. E. (2010). Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 24(3). <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.008>
- Domínguez-Muñoz, J. (2011). Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? In *Advances in Medical Sciences* (Vol. 56, Issue 1, pp. 1–5). Medical University of Bialystok. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0005-3>
- Domínguez-Muñoz, J. E. (2011). Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 26(SUPPL. 2), 12–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x>
- Domínguez-Muñoz, J. E., D. Hardt, P., Lerch, M. M., & Löhr, M. J. (2017). Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. In

- Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 62, Issue 5, pp. 1119–1130). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4524-z>
- Fieker, A., Philpott, J., & Armand, M. (2011). Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: Present and future. In *Clinical and Experimental Gastroenterology* (Vol. 4, Issue 1). <https://doi.org/10.2147/CEG.S17634>
- Freeman, A. J., Maqbool, A., Bellin, M. D., Goldschneider, K. R., Grover, A. S., Hartzell, C., Piester, T. L., Szabo, F., Kiernan, B. D., Khalaf, R., Kumar, R., Rios, M., Husain, S. Z., Morinville, V. D., & Abu-El-Haija, M. (2021). Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(2), 324–340. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003001>
- Garah, J., Rosen, I., & Shaoul, R. (2019). Transient Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children: An Existing Entity? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 68(4), 574–577. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002267>
- Güven, B., Demir Mis, M., Karaman, K., & Şahin Yaşar, A. (2020). Effectivity of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Malnourished Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(6), e114–e118. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002689>
- Huang, W., de la Iglesia-García, D., Baston-Rey, I., Calviño-Suarez, C., Lariño-Noia, J., Iglesias-Garcia, J., Shi, N., Zhang, X., Cai, W., Deng, L., Moore, D., Singh, V. K., Xia, Q., Windsor, J. A., Domínguez-Muñoz, J. E., & Sutton, R. (2019). Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 64(7), 1985–2005. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05568-9>
- Jalal, M., Campbell, J. A., Tesfaye, S., Al-Mukhtar, A., & Hopper, A. D. (2021). Yield of testing for micronutrient deficiencies associated with pancreatic exocrine insufficiency in a clinical setting: An observational study. *World Journal of Clinical Cases*, 9(36), 11320–11329. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i36.11320>

- L. LATERZA, F. SCALDAFERRI, G. BRUNO, A. AGNES, I. BOŠKOSKI, G. IANIRO, v. GERARDI, v. OJETTI, S. ALFIERI, & A. GASBARRINI. (2013). Pancreatic function assessment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17 (Suppl 2), 65–71.
- Lindkvist, B., Domínguez-Munoz, J. E., Luaces-Regueira, M., Castineiras-Alvarino, M., Nieto-Garcia, L., & Iglesias-Garcia, J. (2012). Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 12(4), 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.006>
- McQuilken, S. A. (2021). Digestion and absorption. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 22, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.12.009>
- Morinville, V. D., Lowe, M. E., Ahuja, M., Barth, B., Bellin, M. D., Davis, H., Durie, P. R., Finley, B., Fishman, D. S., Freedman, S. D., Gariepy, C. E., Giefer, M. J., Gonska, T., Heyman, M. B., Himes, R., Husain, S., Kumar, S., Ooi, C. Y., Pohl, J. F., ... Uc, A. (2014). Design and implementation of INSPPIRE. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 59(3), 360–364. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000417>
- Nikfarjam, M., Wilson, J. S., & Smith, R. C. (2017). Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Medical Journal of Australia*, 207(4), 161–165. <https://doi.org/10.5694/mja16.00851>
- Ooi, C. Y., Castellani, C., Keenan, K., Avolio, J., Volpi, S., Boland, M., Kovesi, T., Bjornson, C., Chilvers, M. A., Morgan, L., van Wylick, R., Kent, S., Price, A., Solomon, M., Tam, K., Taylor, L., Malitt, K. A., Ratjen, F., Durie, P. R., & Gonska, T. (2015). Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics*, 135(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2081>
- Padula, L., Brownell, J., & Reid, E. (2019). *Clinical Pathway for Children with/at Risk for Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI) Who May Need Pancreatic Enzyme Replacement Therapy (PERT)*.
- Pancreatic Club, A. (2015). *Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency*.
- Pandol, S. J. (2015). Normal Pancreatic Function 1 . What are the functions of the pancreas? *Pancreapedia*.

- Paranjape, S. M., & Mogayzel, P. J. (2014). Cystic fibrosis. *Pediatrics in Review*, 35(5), 194–205. <https://doi.org/10.1542/pir.35-5-194>
- Phillips, M. E., Hopper, A. D., Leeds, J. S., Roberts, K. J., McGeeney, L., Duggan, S. N., & Kumar, R. (2021). Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000643>
- Pohl, J. F., & Uc, A. (2015). Paediatric pancreatitis. In *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 31, Issue 5, pp. 380–386). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000197>
- Rothenbacher, D., Löw, M., Hardt, P. D., Klör, H. U., Ziegler, H., & Brenner, H. (2005). Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: Results of a population-based study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40(6). <https://doi.org/10.1080/00365520510023116>
- Sankararaman, S., Schindler, T., & Sferra, T. J. (2019). Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children. In *Nutrition in Clinical Practice* (Vol. 34, Issue S1, pp. S27–S42). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ncp.10388>
- Scheers, I., Palermo, J. J., Freedman, S., Wilschanski, M., Shah, U., Abu-El-Haija, M., Barth, B., Fishman, D. S., Garipey, C., Giefer, M. J., Heyman, M. B., Himes, R. W., Husain, S. Z., Lin, T. K., Liu, Q., Lowe, M., Mascarenhas, M., Morinville, V., Ooi, C. Y., ... Gonska, T. (2018). Recommendations for diagnosis and management of autoimmune pancreatitis in childhood: Consensus from INSPPIRE. In *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Vol. 67, Issue 2, pp. 232–236). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002028>
- Shandro, B. M., Nagarajah, R., & Poullis, A. (2018). Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 9(5). <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v9.i5.39>
- Singh, V. K., & Schwarzenberg, S. J. (2017). Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 16, S70–S78. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
- Sobotka, L., & Forbes, A. (2019). *Basics in clinical nutrition* (5th ed.). Galen.

- Søfteland, E., Poulsen, J. L., Starup-Linde, J., Christensen, T. T., Olesen, S. S., Singh, S., Vestergaard, P., Drewes, A. M., & Dimcevski, G. (2019). Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *European Journal of Internal Medicine*, *68*, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.021>
- Tangpricha, V., Kelly, A., Stephenson, A., Maguiness, K., Enders, J., Robinson, K. A., Marshall, B. C., & Borowitz, D. (2012). An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: Evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *97*(4), 1082–1093. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3050>
- Taylor, C. J., Chen, K., Horvath, K., Hughes, D., Lowe, M. E., Mehta, D., Orabi, A. I., Screws, J., Thomson, M., van Biervliet, S., Verkade, H. J., Husain, S. Z., & Wilschanski, M. (2015). ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *61*(1), 144–153. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000830>
- Trout, A. T., Anupindi, S. A., Freeman, A. J., Maclas-Flores, J. A., Martinez, J. A., Parashette, K. R., Shah, U., Squires, J. H., Morinville, V. D., Husain, S. Z., & Abu-El-Haija, M. (2021). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Society for Pediatric Radiology Joint Position Paper on Noninvasive Imaging of Pediatric Pancreatitis: Literature Summary and Recommendations. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *72*(1), 151–167. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002964>
- van Biervliet, S., de Waele, K., van Winckel, M., & Robberecht, E. (2003). Transient exocrine pancreatic insufficiency as a possible complication of an enterovirus infection. *European Journal of Pediatrics*, *162*(12), 872–874. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1315-7>

## ANEXOS

### Anexo 1

#### Recomendações para o follow-up de doentes com IPE

<b>Table 3</b> Long-term follow-up recommendations		
	<b>Patients with benign disease and those who have undergone curative treatment for malignant disease</b>	<b>Patients undergoing palliative management</b>
Anthropometric and functional assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Body weight</li> <li>▶ Grip strength</li> <li>▶ Mid-arm muscle circumference as appropriate</li> <li>▶ CT scans can be assessed for muscle mass if available</li> <li>▶ 6-min walk tests/sit-to-stand function tests if more detailed functional assessment is required</li> <li>▶ DXA scans should be carried out every 2 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Body weight</li> <li>▶ Grip strength/mid-arm muscle circumference as appropriate</li> </ul>
Clinical	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Assessment of bowel symptoms: stool frequency, colour</li> <li>▶ Presence of abdominal bloating/wind</li> <li>▶ Postprandial abdominal pain</li> <li>▶ Factors impacting on QoL</li> <li>▶ Change in medication (especially opioids and anti-emetic/anti-diarrhoeal medications)</li> <li>▶ Compliance with treatment</li> <li>▶ Implementation of lifestyle advice (smoking, alcohol cessation, weight-bearing exercise, sunlight exposure)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Factors impacting on QoL</li> <li>▶ Assessment of bowel symptoms: stool frequency/colour</li> <li>▶ Presence of abdominal bloating/wind</li> <li>▶ Postprandial abdominal pain</li> <li>▶ Change in medication (especially opioids and antiemetic/antidiarrhoeal medications)</li> <li>▶ Compliance with treatment</li> </ul>
Biochemical	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vitamin A, D, E</li> <li>▶ Clotting studies (vitamin K)</li> <li>▶ Parathyroid hormone</li> <li>▶ Magnesium</li> <li>▶ Zinc, copper, selenium</li> <li>▶ Full blood count and iron studies</li> <li>▶ Vitamin B<sub>12</sub> and folate</li> <li>▶ ESR/CRP</li> <li>▶ Glucose and HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Full blood count, iron studies, CRP</li> <li>▶ Glucose and HbA1c</li> </ul>

CRP, C reactive protein; DXA, dual X-ray absorptiometry; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HbA1c, haemoglobin A1c; QoL, quality of life.

Nota: Retirado de “Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines.”, de Phillips et al., 2021, em *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1)

## Anexo 2

Algoritmo diagnóstico e terapêutico proposto pela NASPGHNPC, em 2021

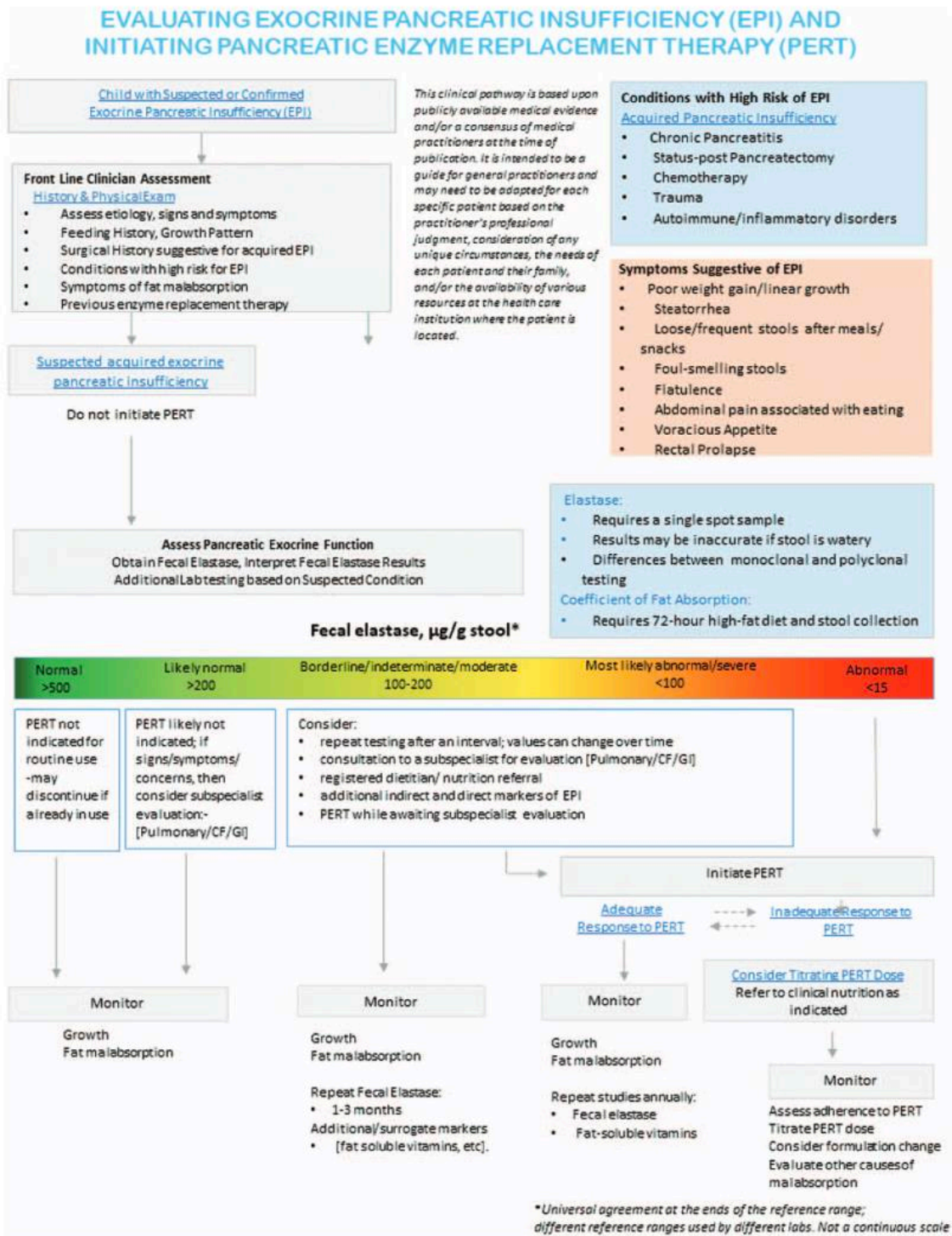
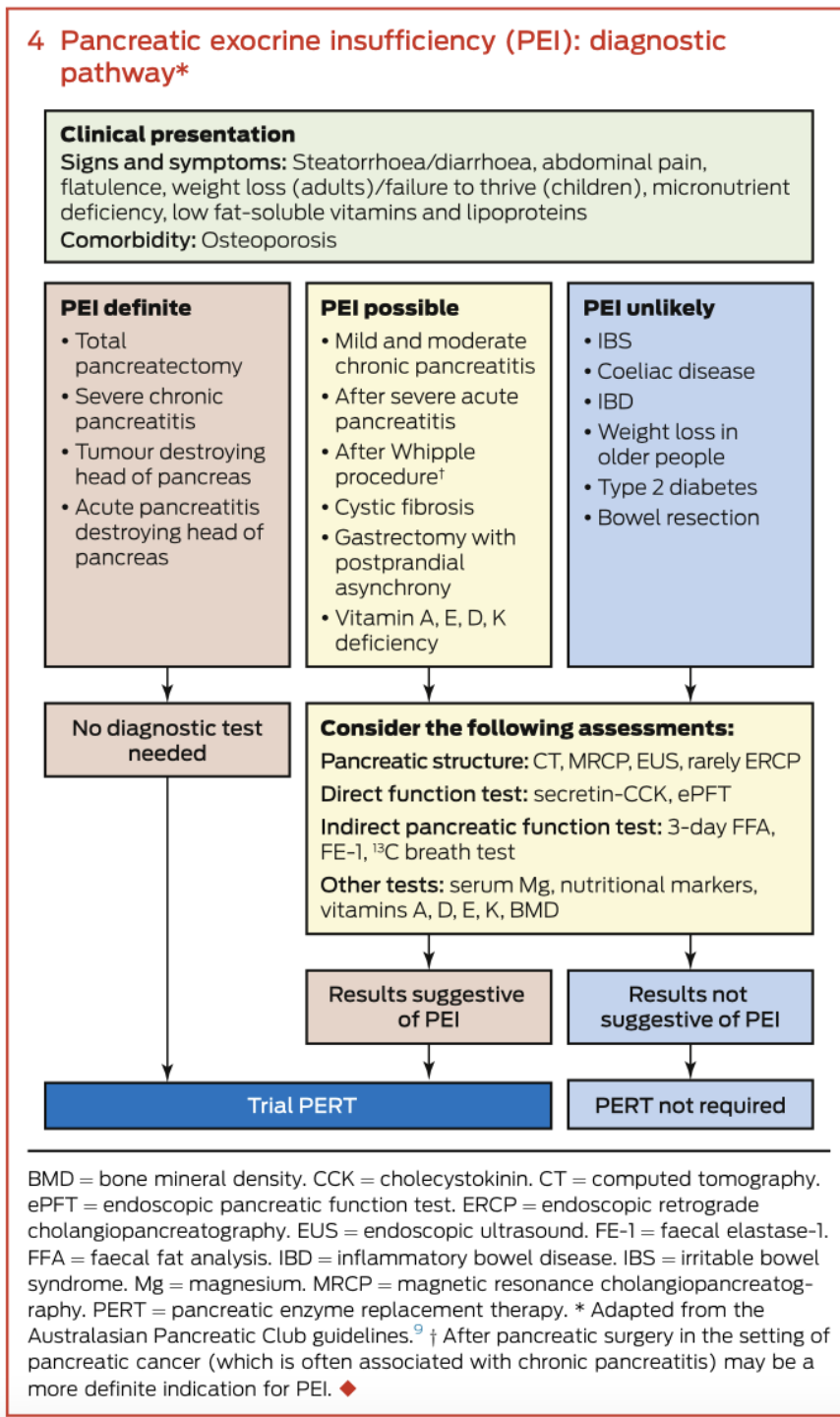


FIGURE 1. An example of an institutional clinical pathway for testing and diagnosing exocrine pancreatic insufficiency in children. Modified from Padula et al (18).

Nota: Retirado de “Medical Management of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Pancreas Committee”, de Freeman et. Al, 2021, em *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 72(2), 324–340

### Anexo 3

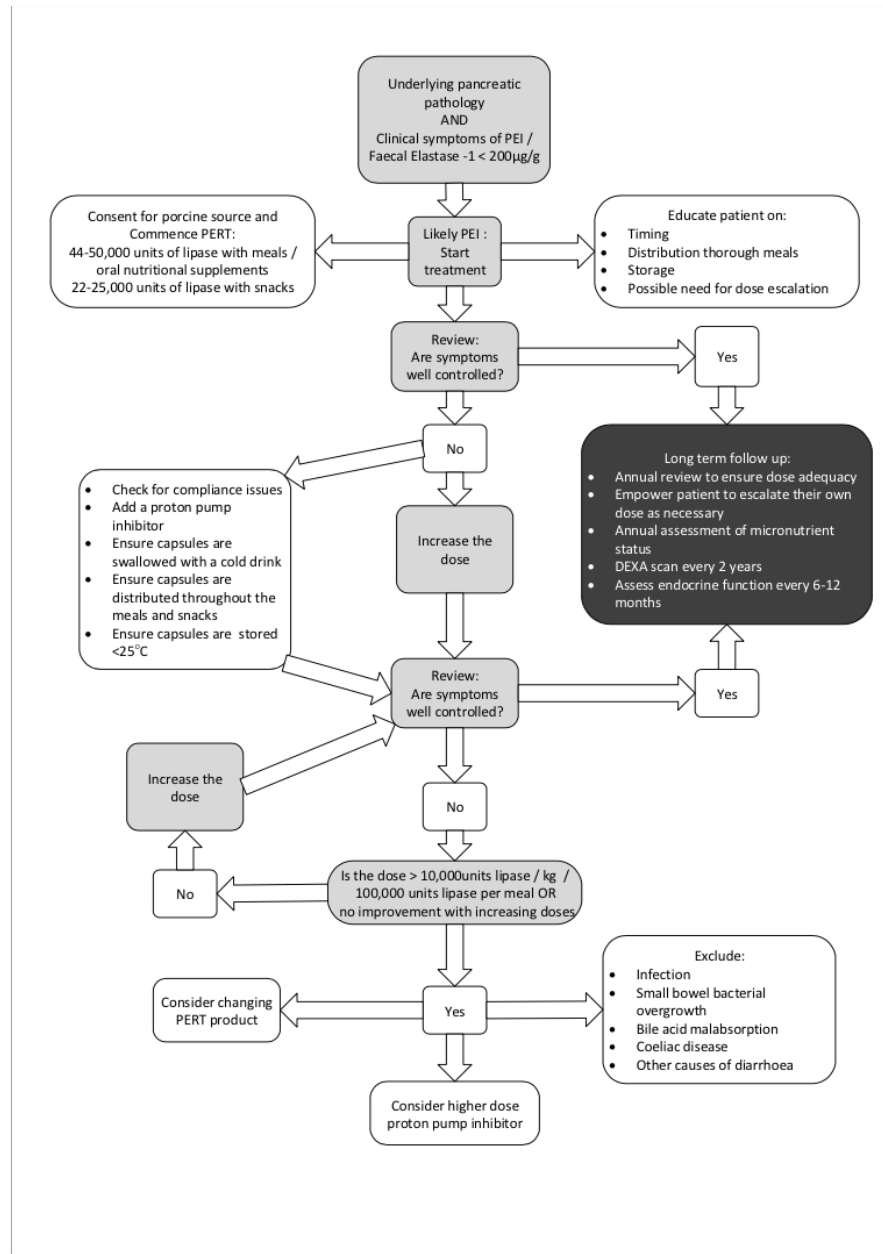
Algoritmo diagnóstico proposto pelo Australasian Pancreatic Club, em 2015



Nota: Retirado de Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency, de A. Pancreatic Club, 2015.

## Anexo 4

### Algoritmo diagnóstico proposto nas guidelines do Reino Unido 2021



**Figure 1** Summary of guidance. DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry; PEI, pancreatic enzyme insufficiency; PERT, pancreatic enzyme replacement therapy; PPI, proton-pump inhibitors.

Nota: Retirado de “Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines.”, de Phillips et al., 2021, em *BMJ Open Gastroenterology*, 8(1)