



Colangiopancreatografia por ressonância magnética - Secretina (s-CPRM) no diagnóstico da pancreatite crônica precoce: Por que não?

Secretin magnetic resonance cholangiopancreatography (s-MRCP) in the diagnosis of early chronic pancreatitis: Why not?

DOI: 10.56238/isevjhv2n6-002

Recebimento dos originais: 06/10/2023

Aceitação para publicação: 24/11/2023

Antonio Duarte Cabral

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Juliana de Vasconcellos Barbosa

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Maria Rita Vieira dos Santos Cunha

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Ethel Zimberg Chehter

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

RESUMO

A pancreatite crônica é uma síndrome com várias condições, resultando em manifestações fenotípicas semelhantes. A biópsia pancreática seria o padrão-ouro para seu diagnóstico, porém frequentemente não é possível realizá-la. Suspeitando de pancreatite crônica, o diagnóstico precoce facilita o manejo adequado, prevenindo complicações. Nesse contexto, a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética induzida por Secretina (s-CPRM) é um dos testes utilizados. Este estudo objetiva conhecer a acurácia e eficiência da s-CPRM no diagnóstico precoce de pancreatite crônica, comparando os resultados dela com de outros métodos utilizados para esse fim, analisando também seu custo benefício. Uma revisão sistemática de acordo com recomendações do PRISMA foi realizada. Os dados de cada artigo utilizado foram resumidos em uma tabela com os seguintes tópicos: DOI; primeiro autor; ano; local de realização; tipo de estudo; população alvo; importância da s-CPRM; outros métodos e conclusões. Foram incluídos artigos com adultos acima de 18 anos; em inglês ou espanhol; falar sobre s-CPRM; estudos partindo de 2018; artigos comparando técnicas pesquisadas. Foram excluídos artigos do tipo relato de caso, editorial e opinião do editor e estudos em animais. Artigos de anos anteriores foram acrescentados para ampliar a literatura escassa. A s-CPRM é um exame pouco invasivo, que analisa estrutura e função pancreática, apresentando resultados diagnósticos comparáveis e até superiores aos de outros métodos. Ela enfrenta difícil acesso a profissionais especializados somado aos altos gastos com equipamentos e secretina. Entretanto, como o diagnóstico precoce pode conter a evolução da doença, evitando custos com tratamento futuro, investir nesse exame é válido e necessário.

Palavras-chave: Colangiopancreatografia por ressonância magnética, Pâncreas, Secretina, Pancreatite crônica precoce, Colangiopancreatografia por ressonância magnética aprimorada com secretina.

1 INTRODUÇÃO

O pâncreas é uma glândula retroperitoneal acessória da digestão, situado sobrejacente e transversalmente aos corpos das vértebras L1 e L2 na parede posterior do abdômen. É responsável pela produção de secreção exócrina (suco pancreático, produzido pelas células acinares) e endócrino (glucagon e insulina, produzidos pelas ilhotas pancreáticas). Ele é dividido em cabeça, pescoço, corpo e cauda. A cabeça do pâncreas é a parte estendida da glândula circundada pela curvatura em forma de C do duodeno, à direita dos vasos mesentéricos superiores e fixada à face medial das partes descendente e horizontal do duodeno. O processo uncinado é uma projeção da cabeça do pâncreas e estende-se medialmente para a esquerda, posteriormente à artéria mesentérica superior. Em seu trajeto para se abrir na parte descendente do duodeno, o ducto colédoco situa-se em um sulco na face pósterio superior da cabeça ou está inserido em sua substância. O colo do pâncreas é curto e está situado sobre os vasos mesentéricos superiores, que deixam um sulco em sua face posterior. A face anterior do colo é coberta por peritônio. O corpo do pâncreas é prosseguimento do colo e situa-se à esquerda dos vasos mesentéricos superiores, passando sobre a aorta e a vértebra L2. A face anterior do corpo do pâncreas é recoberta por peritônio e está situada no assoalho da bolsa omental e forma parte do leito do estômago. A face posterior não tem peritônio e está em contato com a aorta, artéria mesentérica superior, glândula supra renal esquerda, rim esquerdo e vasos renais esquerdos. A cauda do pâncreas situa-se anteriormente ao rim esquerdo, onde está intimamente relacionada ao hilo esplênico e à flexura esquerda do colo e é relativamente móvel, passando entre as camadas do ligamento esplenorrenal junto com os vasos esplênicos. O ducto pancreático começa na cauda do pâncreas e atravessa o parênquima da glândula até a cabeça do pâncreas. A partir daí ele se volta inferiormente e tem íntima relação com o ducto colédoco. O ducto pancreático e o ducto colédoco geralmente se unem para formar a ampola hepatopancreática (de Vater) curta e dilatada, que se abre na parte descendente do duodeno no cume da sua papila maior. Em pelo menos 25% das pessoas, os ductos se abrem no duodeno separadamente. A irrigação arterial do pâncreas provém principalmente dos ramos da artéria esplênica, que é muito tortuosa. Várias artérias pancreáticas formam diversos arcos com ramos pancreáticos das artérias gastroduodenal e mesentérica superior. A drenagem¹ venosa do pâncreas é feita por meio das veias pancreáticas correspondentes, tributárias das partes esplênica e mesentérica superior da veia porta e a maioria delas drena para a veia esplênica.^{1,2}

¹ Abreviações: (PC), pancreatite crônica; (s-CPRM), colangiopancreatografia por ressonância magnética aprimorada com secretina; (CPRE) colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; (CPRM), colangiopancreatografia por ressonância magnética; (UE), ultrassonografia endoscópica (UE); (TC), tomografia computadorizada; (DP), ducto pancreático.

A fisiologia pancreática pode ser caracterizada como complexa, uma vez que esse órgão apresenta função tanto exócrina quanto endócrina, ambas essenciais no processo de digestão e no metabolismo energético. A porção endócrina é composta histologicamente por aglomerados celulares denominados ilhotas de Langerhans, os quais são compostos por diferentes grupos de células, cada um responsável pela secreção de um hormônio, sendo eles: glucagon, insulina, somatostatina, polipeptídeo intestinal vasoativo, polipeptídeo pancreático, gastrina e grelina. Já a porção exócrina, é constituída por células acinares, organizadas na forma de ácinos, responsáveis pela produção e secreção de enzimas digestivas. Inicialmente, as células acinares armazenam suas enzimas inativas, na forma de grânulos de zimogênio, quando estimulados, são ativados e as enzimas são liberadas por exocitose.² Um dos desencadeadores dessa função é a secretina, substância secretada pelas células S do duodeno, que age no pâncreas estimulando a liberação de bicarbonato e suco pancreático, imprescindível para digestão alimentar.³

A pancreatite crônica (PC) é uma síndrome que inclui um espectro de condições as quais resultam em manifestações fenotípicas semelhantes. Episódios repetitivos de inflamação de intensidade e duração variáveis em indivíduos com fatores de risco genéticos, ambientais e anatômicos geram dano irreversível do tecido pancreático. Inflamação crônica, fibrose e destruição de tecido ductal exócrino (célula acinar) e endócrino (ilhotas de Langerhans) caracterizam histologia da pancreatite crônica, produzindo diversos graus de sintomas e desarranjos estruturais e funcionais da glândula.⁴

De acordo com a classificação de Marselha-Roma, a pancreatite crônica pode ser dividida em três formas: pancreatite crônica calcificante, pancreatite crônica obstrutiva e pancreatite crônica autoimune, sendo a calcificante a mais comum. A pancreatite crônica obstrutiva é resultado da lesão primária do ducto pancreático ou da obstrução ductal parcial ou completa. A pancreatite crônica autoimune é uma forma na qual a inflamação responde rapidamente a corticosteróides e a pancreatite crônica calcificante resulta no desenvolvimento de cálculos intraductais, estenoses e distorções ductais, atrofia pancreática e calcificações parenquimatosas.¹³ A extensa destruição do parênquima pancreático leva a esteatorreia e a diabetes.

Os fatores de risco mais prevalentes para a pancreatite crônica são o consumo de álcool e o tabagismo (de forma dose - dependente) . O abuso do álcool é a etiologia mais comum da PC, sendo diagnosticado em 42 a 77% dos pacientes. A PC idiopática é o segundo tipo mais comum e afeta 28% a 80% das pessoas com a doença. Embora o uso de álcool e tabaco sejam os fatores de risco mais prevalentes entre os pacientes adultos com pancreatite crônica, acredita-se que a causa da PC está associada a múltiplas suscetibilidades.^{5,6}

Considerando uma gama de estudos mais vasta e de qualidade metodológica variável, baseados em populações heterogêneas, estima-se que a incidência de pancreatite crônica varia de 4,4 a 14 por 100.000 pessoas, com prevalência de 36,9–52,4 por 100.000 pessoas, com predominância masculina por um fator de 1,5–4,6 e uma sobrevida média de 20 anos. No entanto, se forem considerados apenas estudos de alta qualidade, como a revisão sistemática de Xiao, a incidência agrupada global de pancreatite crônica é de dez casos (intervalo de confiança de 95% 8-12) por 100.000 habitantes por ano. As regiões de alta incidência (superior a 34 casos por 100.000 habitantes por ano) são a América do Norte e Pacífico Ocidental.^{7, 8,10}

Quanto à fisiopatologia da pancreatite crônica, essa permanece não completamente elucidada. Embora seja improvável que todas as etiologias compartilhem dos mesmos mecanismos, os desfechos apresentam semelhanças.⁵ Histologicamente, ocorre perda do parênquima celular, inflamação crônica e fibrose, provocados, respectivamente, por necrose ou apoptose celular, efeito de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células estreladas.⁶ As principais etiologias podem ser resumidas no acrônimo TIGAR-O, que significa: T(tóxico-metabólico), I (idiopática), G (genética), A (autoimune), R (recorrência de pancreatite aguda) e O (obstrução).¹¹

A pancreatite crônica tóxico-metabólica está associada ao uso de álcool e tabaco, à hipertrigliceridemia, à hipercalcemia e à doença renal crônica, cada fator independente um do outro. Embora o desenvolvimento da doença seja dose-dependente, não existe uma dose específica para sua ocorrência.¹² Nesse processo, a patogênese envolve dois principais mecanismos, a lesão de células acinares por ação tóxico-metabólica direta e o stress oxidativo provocado pela presença de radicais livres. Ainda, no caso da pancreatite alcoólica, além de lesar os ácinos, o álcool provoca lesão ductal e pode estimular a ativação de células estreladas, provocando processo fibrótico.⁶

Por sua vez, a pancreatite crônica idiopática pode ser classificada em dois grupos, de início precoce ou de início tardio. Aqueles quadros que têm início precoce se manifestam entre a segunda e terceira décadas da vida e têm quadro clínico de dor abdominal intensa, mas desenvolvimento tardio de manifestações estruturais e funcionais da pancreatite. Já os casos de início tardio costumam ocorrer entre a sexta e a sétima décadas da vida e tem a dor como sintoma menos frequente, mas, à descoberta da doença, alterações estruturais e funcionais comumente já estão instaladas.¹³

Diversos são os mecanismos genéticos envolvidos na fisiopatologia da pancreatite crônica, os principais são ativação prematura de tripsinogênio ou falha na inativação da tripsina em células acinares, obstrução ductal por fluxo inadequado de bicarbonato e desnaturação protéica levando à

produção de radicais livres. A principal e mais estudada alteração é a mutação autossômica dominante do gene *PRSSI*, responsável pela codificação da enzima tripsinogênio catiônico. Mutações gênicas recessivas também podem estar envolvidas nesse processo, sendo os genes *SPINK1* e *CFTR* os principais.⁵

A autoimunidade se relaciona à inflamação crônica e à fibrose pancreática com boa resposta ao tratamento com corticosteróides. A pancreatite crônica autoimune (AIP) pode ser dividida em dois tipos: tipo 1 e tipo 2. A pancreatite crônica autoimune tipo 1 tem como fisiopatologia o acúmulo de infiltrado linfoplasmocitário com expressão de IgG4 periductal, sem destruição dos ductos pancreáticos e comumente se associa ao acometimento extra-pancreático. Ao passo que a AIP tipo 2 se relaciona a infiltrado pancreático neutrofílico, associado a microabscessos e acometimento ductal, mas as manifestações extra pancreáticas são raras. Ambos os tipos podem se manifestar com icterícia ou pancreatite aguda, mas a incidência dessas manifestações varia dependendo de cada tipo.¹⁴

A pancreatite crônica também pode ser desenvolvida após um caso de pancreatite severa, geralmente associada à necrose ou necessidade de intervenção cirúrgica. Ainda, a recorrência de episódios de pancreatite aguda pode acarretar no desenvolvimento de um quadro inflamatório crônico do pâncreas, provocado pela secreção contínua de citocinas pró-inflamatórias ou ativação de células estreladas.¹⁵

A obstrução pancreática provoca represamento do suco pancreático no ducto pancreático, provocando ativação de enzimas digestivas dentro dos ácinos, conseqüentemente, levando a destruição e fibrose tecidual. Essa obstrução pode ser causada tanto por fatores benignos quanto malignos. Entre os benignos, existe estenose ductal, presença de cálculos biliares ou calcificações, trauma e pâncreas divisum. Entre as causas malignas, o adenocarcinoma de pâncreas e o carcinoma ampular ductal são os principais.⁶

O quadro clínico da pancreatite crônica não é exuberante em todos os pacientes. Dor abdominal é o sintoma mais prevalente e o que mais afeta qualidade de vida. Embora não haja um padrão único de dor descrito, a dor da pancreatite crônica é mais descrita como localizada em epigástrio com irradiação para dorso, comumente associada a náuseas e vômitos. Dores severas podem se associar a anorexia, emagrecimento e desnutrição. A longo prazo, com a progressão da doença, manifestações associadas à insuficiência pancreática exócrina e endócrina podem surgir, que se manifestam com má digestão de gorduras, associada à esteatorréia e diabetes mellitus, respectivamente.¹⁶

Quando se fala em diagnóstico, a biópsia pancreática seria o padrão-ouro, porém não é possível realizá-la na maioria das vezes. Desse modo, o diagnóstico deve advir de algum tipo de exame de imagem e isso envolve a ultrassonografia, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), ultrassonografia endoscópica (UE) ou tomografia computadorizada (TC).

Na ultrassonografia, pode-se avaliar alterações da textura do parênquima, do tamanho, forma e contorno pancreáticos, dilatações dos ductos pancreáticos e biliares principais, calcificações, presença de coleções líquidas e a perviedade do sistema venoso portal.²¹ A atrofia pancreática, apesar de ser uma característica tardia da doença crônica, pode não ser aparente pois a gordura peripancreática e o tecido fibrótico da glândula são visualizados como estruturas hiperecóticas. Além disso, a adição de um doppler colorido ao exame pode permitir a identificação de pseudoaneurismas, presença de vias colaterais e trombose do sistema portal.²¹

Na CPRE, as alterações visualizadas se concentram no ducto pancreático principal e ramos laterais. Entre elas, destacam-se a ectasia de ramo lateral do ducto pancreático, as dilatações multifocais, o ducto principal e ramos laterais com estruturas e contornos irregulares além de defeitos no preenchimento, como cálculos, tampões mucinosos ou detritos e pseudocistos.

A CPRM é um exame não invasivo que fornece imagens de projeção dos ductos biliares e pancreáticos e combina as vantagens das técnicas de imagens transversais, como ultrassom e TC. Entretanto, seu papel na pancreatite crônica ainda é controverso, uma vez que possui uma menor resolução espacial, não permitindo a avaliação das anormalidades da pancreatite leve. O diferencial nessa técnica é a possibilidade da administração de secretina para uma melhor visualização das características morfológicas em pacientes com a suspeita de pancreatite crônica.²¹ Neles, não haveria alteração ductal se fossem feitos somente o ultrassom ou a TC e a estimulação da secretina forneceria dados adicionais, como será discutido mais adiante.

A UE é uma técnica mais adequada e sensível para diagnosticar as alterações parenquimatosas e ductais, principalmente em estágios iniciais da pancreatite crônica.²¹ Nesse sentido, é uma técnica muito utilizada quando a TC e a RM são negativas ou duvidosas em pacientes com essa suspeita clínica. Entretanto, as alterações identificadas por meio dessa técnica não são necessariamente advindas da pancreatite e sim do envelhecimento normal, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e diabetes.

Na TC, os achados são dilatação do ducto pancreático principal, atrofia do parênquima, calcificações pancreáticas e pseudocistos. Apesar da atrofia ser mais comum na pancreatite

crônica, a TC pode identificar ocasionalmente aumento pancreático devido a extensa fibrose interlobular e periductal.²¹

Ademais, como o objetivo desta revisão está mais relacionado a avaliação no caso de suspeita de pancreatite crônica precoce, é preciso ainda detalhar sobre o diagnóstico em estágio inicial, no qual se pode prevenir o desenvolvimento de complicações pelo manejo adequado. Nesse contexto, vários testes e exames estão em desenvolvimento, como os testes de função pancreática com secretina, a elastografia pancreática, os novos biomarcadores de pancreatite crônica precoce, os marcadores genéticos e o grande foco desta revisão, a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética induzida por Secretina (s-CPRM).

Os testes de função pancreática de secretina são um dos teste mais antigos envolvidos no diagnóstico de doenças pancreáticas e são altamente precisos na exclusão de pacientes com pancreatite crônica precoce, com um valor preditivo negativo de 97%. Além disso, eles foram combinados a outros exames, como a endoscopia, oferecendo avaliações estruturais e funcionais na mesma sessão.²¹

A elastografia pancreática por ondas de tensão, por sua vez, ao ser combinada com o ultrassom endoscópico, mostrou ser um método preciso para detectar fibrose em comparação com a histologia. Uma outra modalidade de elastografia, a por ondas de cisalhamento usando o US transabdominal, também pode ser usada para diagnosticar a pancreatite crônica precocemente, de forma objetiva e não invasiva.¹⁸

Os novos biomarcadores, como os microRNAs, envolvem nanovesículas na comunicação célula a célula e na regulação de processos biológicos diferentes, estando presentes durante os estados normais e patológicos. Os microRNAs, que estão dentro dos exossomos, têm formas distintas e aparecem em diferentes estágios de desenvolvimento da pancreatite crônica.

Os marcadores genéticos envolvem uma lista de genes associados à pancreatite e podem ser usados para avaliação do risco.¹⁸

Voltando ao ponto principal desse estudo, é importante aprofundar sobre a técnica com secretina, a começar com destaque para o fato de que os efeitos da secretina mudam ao longo do tempo, atingindo o máximo de resposta a depender de fatores como o tempo de injeção. A secretina é administrada de forma intravenosa, preferencialmente com o uso de tubos longos para evitar que o paciente se desloque na unidade de ressonância magnética. Após a administração da secretina, é recomendado irrigar o tubo com solução salina de aproximadamente 20ml.¹⁷

As imagens devem ser adquiridas a partir de um plano centrado no sistema ductal pancreatobiliar e a recomendação é para que se use imagens de placas coronais 2D pesadamente

ponderadas em T2 na avaliação. Um plano coronal angulado é mais efetivo e pode ser selecionado com base na placa radial que proporcionou a melhor visualização do ducto pancreático principal em imagens anteriores de CPRM.¹⁷ Uma vez escolhido esse ângulo, ele deve permanecer o mesmo durante toda a imagem latente com secretina para melhorar a visualização das alterações dinâmicas nos ductos pancreáticos.¹⁷

As sequências são realizadas rapidamente e permitem a aquisição de imagens instantâneas do sistema pancreatobiliar à medida que a secretina entra em vigor. São recomendadas imagens em apneia a cada 30–60 segundos. Este intervalo de tempo permite a titulação com a capacidade do paciente de realizar apneias, ao mesmo tempo que permite a análise dinâmica. A obtenção de imagens por 8 a 9 minutos já é o bastante.

Além disso, agentes intravenosos, como o butilbrometo de hioscina ou glucagon, podem ser usados para tentar diminuir o artefato de movimento e melhorar a qualidade da imagem de ressonância magnética ou MRCP.¹⁷ Entretanto, o uso rotineiro desses agentes não é recomendado porque eles diminuem o peristaltismo e limitam o enchimento fisiológico do duodeno com líquido após a administração de secretina.

Em conclusão, a s-CPRM, objeto de estudo desta revisão, detecta alterações ductais sutis e é mais precisa que a CPRM padrão. Além disso, ela também fornece uma avaliação da função exócrina pancreática, detectando mudanças de intensidade na segunda parte do duodeno após a administração de secretina.¹⁸

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Como objetivo principal, este estudo procura conhecer mais sobre a acurácia da s-CPRM e verificar sua eficiência para o diagnóstico precoce de pancreatite crônica.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar os resultados da s-CPRM com os de outros métodos utilizados no diagnóstico da pancreatite crônica precoce e analisar o seu custo benefício

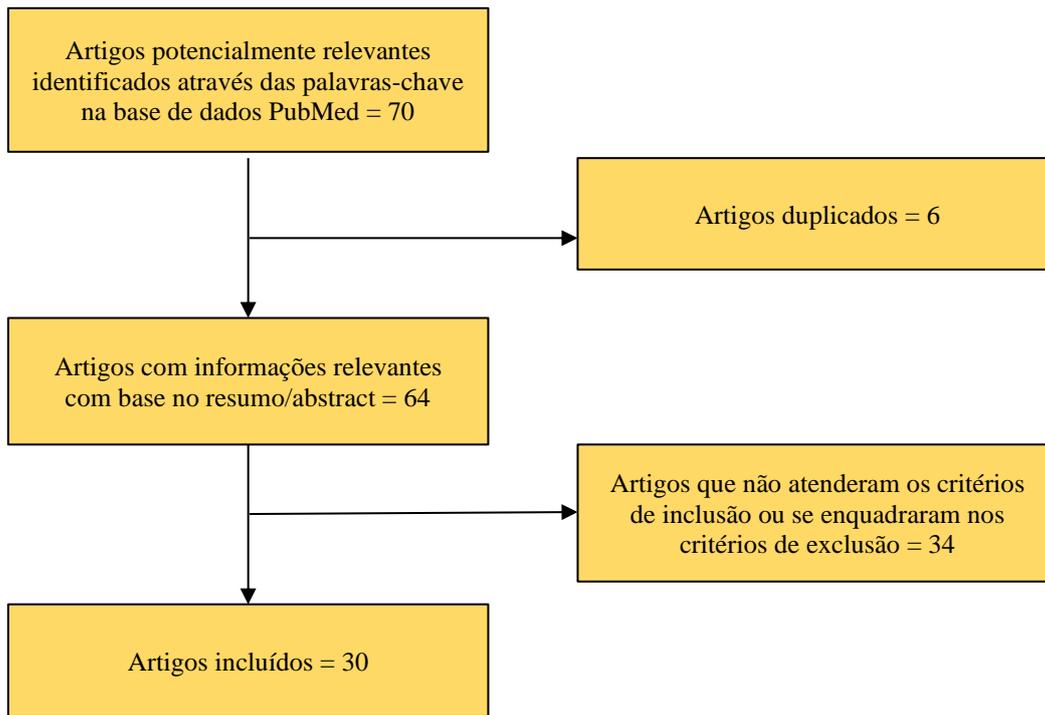
3 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho, foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do sumário de Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises, ou PRISMA. Ressalta-se primariamente que este trabalho não apresenta risco de viés, sendo

apenas baseado nos riscos dos estudos contemplados neste artigo. O nosso estudo não foi registrado e a aprovação do comitê de ética é dispensável, por não se tratar de um trabalho de campo com pacientes. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados do Pubmed e Google Scholar e nos livros "Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management 11th Edição" e "Anatomia Orientada para a Clínica (Moore)", do período de 15/04/23 até 10/09/23, quando a última fonte foi consultada. A busca foi realizada usando as seguintes palavras-chave: sMR cholangiopancreatography; pancreas; secretin; early chronic pancreatitis; cholangiopancreatography magnetic resonance and secretin e early diagnosis. Foi realizada uma análise dos artigos por 3 pesquisadores independentes. Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram: adultos acima de 18 anos, em literatura inglesa ou espanhola; falar sobre s-CPRM; estudos a partir de 2018; artigos que comparam as técnicas pesquisadas e priorizar revisões. Foram excluídos artigos do tipo relato de caso, editorial e opinião do editor, além de estudos em animais. Como a literatura encontrada foi escassa, houve a necessidade de ampliar os critérios para artigos mais antigos, se estendendo às pesquisas com mais de 15 anos da data atual. Com isso, se obteve uma base mais extensa de análise entre os métodos, sendo possível reunir artigos com informações recentes e atualizadas, com um idioma que fosse compreensível para os pesquisadores e com o perfil de paciente que explorou-se na revisão.

Os estudos identificados pela estratégia de busca acima foram selecionados para inclusão usando um processo de duas etapas. Primeiramente, cada um dos 3 pesquisadores de forma independente analisou os títulos e resumos de cada estudo, eliminando-se os artigos repetidos e com critérios de exclusão. Ao final da seleção, 30 artigos foram selecionados. Ademais, o texto completo foi escrito com outros artigos extras potencialmente relevantes.

O fichamento foi realizado com os dados de cada artigo, os quais foram incluídos em uma tabela que apresentava os seguintes tópicos: DOI; nome do primeiro autor; ano; local de realização; tipo de estudo; população alvo (idade e sexo); importância da s-CPRM na avaliação da PC inicial; outros métodos analisados e conclusões. A partir dos dados do fichamento, outras tabelas foram construídas para facilitar os resultados encontrados e as discussões de cada um deles.



4 RESULTADOS

4.1 ANO

Últimos 5 anos	9 artigos
5 -10 anos	5 artigos
10 -15 anos	7 artigos
Mais de 15 anos	9 artigos

Sobre o ano de publicação, ao definir agrupamentos de 5 anos, foram encontrados 9 artigos sobre o tema nos últimos 5 anos, 5 artigos entre 5 e 10 anos atrás da presente data, 7 artigos entre 10 e 15 anos e 9 artigos foram publicados há mais de 15 anos. Inicialmente, o intuito da revisão era englobar os artigos mais recentes sobre o tema, entretanto, por baixa taxa de publicação, foi optado por estender os critérios de ano de publicação.

Maior que 50% feminino	5 artigos
Maior que 50% masculino	4 artigos
Não especificado	21 artigos

4.2 SEXO

A respeito do sexo dos pacientes , apenas 5 deles especificaram que a população estudada era predominantemente feminina e somente 4 artigos obtiveram uma população majoritariamente masculina. A maioria dos artigos tabelados, 21 deles, não deixou claro qual era o sexo dos indivíduos participantes.

4.3 IDADE

A média de idade dos pacientes nos estudos analisados é de 46,88 anos.

4.4 LOCAL DE REALIZAÇÃO

EUA	16 artigos
Inglaterra	3 artigos
Alemanha	2 artigos
Dinamarca	1 artigo
Hungria	1 artigo
Austria / Portugal	1 artigo
Japao	1 artigo
China	1 artigo
India	1 artigo
Coreia / EUA	1 artigo
Bélgica	1 artigo
Multicêntrico	1 artigo

16 artigos foram realizados em centros de estudos nos Estados Unidos, 3 artigos, na Inglaterra e 2 artigos, na Alemanha. Os demais artigos foram realizados cada um, em um país diferente, sendo um deles multicêntrico.

Considerando uma divisão continental, 17 artigos foram elaborados na América, todos nos Estados Unidos, 9 na Europa e 4 na Ásia.

Além do trabalho multicêntrico, 1 estudo foi elaborado em conjunto dos Estados Unidos com a Coreia e 1 da Áustria com Portugal.

4.5 TIPOS DE ESTUDO

Revisão Narrativa	14 artigos
Ensaio Clínico	1 artigo
Revisão Sistemática	4 artigos
Estudo Multicêntrico	1 artigo
Estudo Transversal	10 artigos

Sobre os tipos de estudos analisados nessa revisão, 14 artigos são revisões narrativas e 4 são revisões sistemáticas. 1 estudo é do tipo ensaio clínico e 1 estudo é multicêntrico. Além disso, 10 são estudos transversais.

4.6 IMPORTÂNCIA DA S-CPRM

Visualizar a anatomia ductal	20 artigos
Análise da função pancreática	17 artigos

Sobre a importância da s-CPRM na avaliação do pâncreas, a visualização da anatomia pancreática foi classificada como um dos principais pontos avaliados por essa técnica em 20 artigos. Além disso, em 17 artigos a análise da função pancreática foi um fator essencial na avaliação da importância desse método.

4.7 OUTROS MÉTODOS ANALISADOS

CPRE	12 artigos
TC	6 artigos
RM	9 artigos
CPRM	11 artigos
Teste de função pancreática com secretina	4 artigos
EUS	8 artigos
Outros	6 artigos

Os métodos, CPRE, TC, RM, CPRM, teste de função pancreática com secretina, EUS foram citados nos artigos analisados para auxílio no diagnóstico de pancreatite crônica. A CPRE foi analisada em 12 artigos, a TC, em 6, a RM, em 9, a CPRM em 11 estudos, o teste de função

pancreática em 4 e o EUS em 6. Além desses métodos citados, que foram analisados com mais frequência e profundidade, também foram analisados o sinal do DWI, IVIM, mapeamento de T1, espectroscopia por RM e elastografia por RM.

4.8 EFICIÊNCIA DA S-CPRM PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DA PANCREATITE CRÔNICA

Sim	20 artigos
Não	1 artigo
Inconclusivo	9 artigos

Em relação a eficiência da S-CPRM, 20 artigos chegaram a concluir que ela é um bom método diagnóstico nos estágios iniciais da pancreatite crônica. Apenas 1 artigo concluiu negativamente sobre a sua eficácia e 9 artigos não chegaram a respostas concretas sobre a efetividade do método, destacando que mais estudos seriam necessários para se afirmar algo.

5 DISCUSSÃO

5.1 ANO

Por se tratar de um exame relativamente recente, desenvolvido nas duas últimas décadas⁴⁵, o intuito inicial dessa revisão era utilizar apenas os artigos mais atuais, publicados nos últimos 5 anos. Entretanto, foram encontrados poucos artigos publicados nesse intervalo de tempo que se encaixassem nos critérios de inclusão, sendo assim, aumentamos o intervalo de tempo dos estudos incluídos neste trabalho. Separando os 30 artigos analisados em dois grupos, foi possível associar cada um dos grupos às principais conclusões dos estudos. No grupo de artigos publicados há mais de 10 anos, um tópico comum na conclusão deles é a esperança de bons resultados. Múltiplos artigos apresentaram resultados iniciais positivos e apontam a necessidade de mais estudos para confirmá-los. Já os artigos mais recentes, mostram especificamente os benefícios e especificidades do método, mas relatam necessidade de um consenso internacional para diagnóstico de pancreatite crônica precoce.

5.2 SEXO

Nessa amostra foi encontrado algo inesperado, a igualdade na distribuição entre homens e mulheres, com cinco artigos em quais 50% da população analisada era do sexo feminino, quatro em que maioria era do sexo masculino e 21 nos quais o sexo não era especificado. Era prevista

uma população predominantemente masculina nos estudos analisados, já que a prevalência da doença, de acordo com estimativas atuais, é maior nessa população por um fator de 1,5-4,6.¹⁰ No entanto, o número de artigos analisados nesse estudo que contêm informações sobre o sexo da população observada é pequeno, então, essa distribuição não é necessariamente igual entre homens e mulheres. Por essa distribuição abranger apenas essa pequena amostra, não é possível extrapolar tais dados.

5.3 IDADE

A quantidade média, a duração do consumo e a exposição cumulativa ao álcool são os determinantes mais importantes do risco aumentado de pancreatite relacionada ao álcool, que é a etiologia mais comum da PC.⁹ A dependência de um consumo crônico para o desenvolvimento da condição pode justificar uma idade média dos pacientes de 46,88 para a realização de um exame diagnóstico. Além disso, os pacientes em estágio inicial da doença são, majoritariamente, assintomáticos e sem achados característicos de PC em exames de imagem de rotina¹⁰, o que faz com que um exame mais específico seja realizado tardiamente. Isso corrobora a necessidade de um exame que seja capaz de diagnosticar a doença no seu estágio inicial, principalmente para aqueles que se encontram num grupo considerado de risco.

5.4 LOCAL DE REALIZAÇÃO

O paciente é o sujeito que pode satisfazer as necessidades e interesses de um investigador médico em sua pesquisa. Esse fato torna-se mais evidente e assume particularidades quando se consideram os projetos de pesquisa envolvendo os ensaios clínicos em países em desenvolvimento. Nesses países, as populações-alvo têm pouco acesso a serviços de saúde, pouca compreensão sobre os riscos do estudo e também menor capacidade de pleitear judicialmente no caso de prejuízo.⁴⁶ A partir dessa análise, fica claro porque a maioria das pesquisas, sejam elas feitas com pacientes ou feitas a partir de artigos anteriores que utilizaram pacientes, se concentram em países desenvolvidos e economicamente privilegiados, como os EUA, Inglaterra e Alemanha. Nos países em desenvolvimento, todas essas questões ainda dificultam o desenvolvimento científico em diversas áreas, como disponibilidade de centros de pesquisa, recursos para financiar a pesquisa, falta de pacientes para se submeter aos estudos e questões éticas que envolvem a realização de um trabalho científico.

5.5 TIPOS DE ESTUDO

A maioria dos estudos encontrados foram classificados como secundários, segundo a originalidade do estudo. Os estudos secundários são aqueles que procuram estabelecer conclusões a partir de estudos primários, com registros comuns aos mesmos. Incluem as revisões não sistemáticas da literatura, as revisões sistemáticas com e sem metanálise e os artigos de revisão. Abrangem guias (*guidelines*) oferecendo orientações para a clínica médica, assim como análises de decisão e estudos de análise econômica. Constituem também a maioria das publicações em livros médicos.⁴⁷

Além disso, foram encontrados alguns estudos transversais, ou seja, aqueles modelos que se apresentam como uma fotografia ou corte instantâneo que se faz numa população por meio de uma amostragem, examinando-se nos integrantes da casuística ou amostra, a presença ou ausência da exposição e a presença ou ausência do efeito (ou doença). Possui como principais vantagens o fato de serem de baixo custo e por praticamente não haver perdas de seguimento.⁴⁷

Apenas 1 estudo foi de ensaio clínico, ou seja, aquele que envolve pacientes (humanos), onde os investigadores designam pessoas elegíveis para grupos de intervenção.⁴⁷

Diante disso, é necessário considerar que a s-CRPM é um exame de custo relativamente alto. Além disso, a menor familiaridade com suas indicações, a técnica de exame e a interpretação das imagens também contribuem para seu uso limitado.²⁴ Esse fator de custo se constitui como fator determinante na escolha de pesquisas científicas, o que explica os achados predominantemente de estudos com custo baixo, como os transversais, ou que procuram estabelecer conclusões a partir de estudos primários, como as revisões e os multicêntricos.

5.6 IMPORTÂNCIA DA S-CPRM

A colangiopancreatografia por ressonância magnética aprimorada com secretina fornece uma maneira não invasiva com a qual pode-se avaliar a anatomia do ducto pancreático e a função pancreática exócrina. Além disso, ela pode detectar alterações sutis dessas duas variáveis, o que permite o diagnóstico de doenças pancreáticas precoces ao invés de no estágio terminal.²⁴

A visualização do ducto pancreático (DP) é de extremo significado para a detecção e caracterização de muitos distúrbios pancreáticos, porque a grande maioria das doenças pancreáticas se origina ou está próxima ao DP.²⁴

Além disso, para se estabelecer o diagnóstico precocemente, é preciso se basear em características morfológicas e funcionais, já que a alteração da morfologia não se correlaciona

necessariamente com a disfunção exócrina, explicando a necessidade de avaliar a função pancreática exócrina separadamente.²⁴

A partir desse ponto, fica claro o porquê da maioria dos artigos avaliarem a anatomia e função pancreáticas após o exame com s-CPRM, uma vez que essas duas alterações são as que mais se destacam na identificação da pancreatite crônica precoce.

5.7 OUTROS MÉTODOS ANALISADOS

5.7.1 USE, CPRE e CPRM

O diagnóstico da pancreatite crônica, principalmente nos estágios iniciais da doença, pode ser difícil e frustrante tanto para os médicos como para os pacientes. Os estudos contemplados analisaram uma série de exames em relação à possibilidade de diagnóstico precoce da pancreatite crônica. O ultrassom endoscópico, junto com a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e a colangiopancreatografia por ressonância magnética foram os exames mais citados em comparação com a s-CPRM com esse objetivo.

De acordo com Jens Brøndum Frøkjær, o USE é capaz de diagnosticar alterações parenquimatosas e ductais principalmente durante o estágio inicial da doença.⁴¹ Ainda apresenta uma sensibilidade maior quando comparada à CPRE na identificação precoce da doença.²⁶ No entanto, o exame é altamente dependente do operador e alguns estudos ainda consideram uma maior importância para o exame em relação aos achados tardios da PC.

A CPRE permite a visualização dos ramos laterais do ducto pancreático, que podem estar alterados na fase inicial da inflamação associada à PC e continua sendo padrão-ouro para estadiamento da PC.^{17,18,27} No entanto, também apresenta diversas desvantagens: é um método invasivo e apresenta risco substancial de complicações.²⁷

A CPRM permite visualização dos sistemas ductos pancreáticos e biliares, possibilitando a caracterização de anormalidades ductais e pancreáticas, para diagnóstico, estadiamento e avaliação de complicações da PC.^{21, 22} Esse exame é indicado principalmente em pacientes onde não há alterações patológicas vistas na TC.⁴¹ Porém, alguns estudos sugerem que ela é menos sensível na detecção de anormalidades ductais sutis e alterações precoces em comparação com outros exames como CPRE e outros, que tem capacidade diagnóstica semelhante à CPRE.^{25, 26}

Os estudos analisados se contrapõem em diversos aspectos em relação ao exame ideal para a detecção precoce da PC. Portanto, uma ferramenta com mais precisão para detectar alterações pancreáticas de forma precoce se mostra ainda mais essencial para a prática médica.

5.8 EFICIÊNCIA DA S-CPRM

Com base nessa revisão, a colangiopancreatografia por ressonância magnética aprimorada com secretina é um método eficiente para diagnóstico precoce de pancreatite crônica, doença que geralmente é diagnosticada tardiamente. Entretanto, no fluxo atual de manejo da pancreatite crônica, proposto por Frøkjær, Jens Brøndum et al., sua aplicação está reservada para casos em que ainda há suspeita clínica de pancreatite crônica mesmo com imagens pancreáticas normais feitas por tomografia computadorizada e ressonância magnética convencional.⁴¹

Uma dúvida que surgiu frente a esses resultados foi o porquê a s-CPRM não é utilizada como padrão, já que, além de ser um método pouco invasivo, teria um papel importante nesse diagnóstico. A acessibilidade a serviços especializados para realização desse exame é baixa ao redor de todo o mundo⁴¹, sendo assim o número de profissionais especializados em sua interpretação também o é e a análise dos resultados dificilmente pode ser feita por generalistas.³⁰ Além disso, ainda se faz necessário o desenvolvimento de um sistema de estadiamento baseado em achados da ressonância magnética que combine as alterações encontradas antes e após a estimulação com secretina endovenosa para que o diagnóstico seja preciso e qualificado.⁴⁴

6 CONCLUSÃO

Em resumo, a s-CPRM é um exame pouco invasivo, que permite analisar a estrutura e a função pancreática, o que pode ser benéfico para diagnóstico de diversas doenças, além disso, apresenta resultados diagnósticos comparáveis e até superiores aos de outros métodos, tornando-se assim um exame eficiente para o diagnóstico precoce de pancreatite crônica.

O difícil acesso a profissionais especializados somado aos altos gastos com equipamentos e secretina e à falta de um sistema de estadiamento padronizado são desafios para a implementação prática desse exame. Entretanto, considerando que o diagnóstico precoce de pancreatite crônica pode conter a evolução da doença, o investimento nesse exame se faz válido e necessário. O desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina e endócrina gera gastos com reposição hormonal e com o tratamento de internações e intervenções provocadas pelas complicações da pancreatite crônica. Além disso, a disponibilidade de aparelhos de ressonância magnética é ampla, mesmo que de alto custo. Logo, a longo prazo, além de diagnosticar precocemente a doença e, conseqüentemente, retardar seus desfechos negativos, incluindo mortalidade, a realização da s-CPRM nos estágios iniciais da pancreatite crônica, poderia reduzir os altos gastos para tratamento dessas complicações.



REFERÊNCIAS

Leung PS. Physiology of the Pancreas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;13–27.

Uchôa C, Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology*. 2013.

DiGregorio N, Sharma S. Physiology, Secretin [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537116/>

Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Oct 20];396(10249):499–512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798493/>

Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *The Lancet* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Oct 20];387(10031):1957–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948434/>

Friedman M. SLEISENGER AND FORDTRAN'S GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE- 2 VOLUME SET : pathophysiology,... diagnosis, management. S.L.: Elsevier - Health Science; 2020.

Xiao AY, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55

PETROV, M. S.; YADAV, D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. v. 16, n. 3, p. 175–184, 1 mar. 2019

Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2017 Mar 9 [cited 2023 Oct 15];62(7):1683–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478431/>

Kichler AJ, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2023 Oct 15];80(12):1155–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647920/>

Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019 Jun;10(6):e00027.

Brock C. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(42):7231

Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422.

Nista EC, De Lucia SS, Manilla V, Schepis T, Pellegrino A, Ojetti V, et al. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Oct 21;23(20):12667.



Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2017 Sep 7;3(1). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201760>

Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2020 Feb 14; Publish Ahead of Print. Disponível em: <https://journals.lww.com/ajg/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=99424&type=Abstract>

Swensson J, Zaheer A, Conwell D, Sandrasegaran K, Manfredi R, Tirkes T. Secretin-Enhanced MRCP: How and Why—*AJR* Expert Panel Narrative Review. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2021 May;216(5):1139–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068672/>

Manfredi R, Pozzi Mucelli R. Secretin-enhanced MR Imaging of the Pancreas. *Radiology*. 2016 Apr;279(1):29–43.

Chouhan MD, Firmin L, Read S, Amin Z, Taylor SA. Quantitative pancreatic MRI: a pathology-based review. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 2019 Jul;92(1099):20180941. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636277/>

Hellerhoff KJ, Helmberger H, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR Pancreatography After Secretin Administration: Image Quality and Diagnostic Accuracy. *American Journal of Roentgenology*. 2002 Jul;179(1):121–9.

Hansen TM. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(42):7241.

Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced Imaging of Chronic Pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports*. 2010 Mar 16;12(2):114–20.

Tirkes T, Dasyam AK, Shah ZK, Fogel EL. Role of standardized reporting and novel imaging markers in chronic pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2021 Jun 18;37(5):512–9.

Chamokova B, Bastati N, Poetter-Lang S, Bican Y, Hodge JC, Schindl M, et al. The clinical value of secretin-enhanced MRCP in the functional and morphological assessment of pancreatic diseases. *The British Journal of Radiology*. 2018 Feb 5;20170677.

Czakó L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 Oct 16];42 Suppl 17:113–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17238039/>

Jayaraj M, Makar R, Ohning G. Evaluation and Management of Suspected Early Chronic Pancreatitis (ECP). *Current Gastroenterology Reports*. 2020 Jun 26;22(8).

Sugiyama M, Hiroki Haradome, Yutaka Atomi. Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2007 Jan 19;42(S17):108–12.



Griffin N, Charles-Edwards G, Grant LA. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC of MRCP. *Insights into Imaging* [Internet]. 2011 Sep 28;3(1):11–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292642/>

Gupta P, Kamat R, Rana S. Imaging in chronic pancreatitis: State of the art review. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2019;29(2):201.

Zuccaro P, Kathryn Repas TS, Diamond R, Lopez R, Wu B, Conwell DL. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Reports in the Evaluation of Chronic Pancreatitis: A Need for Quality Improvement. *Pancreatology* [Internet]. 2009 Jan 1;9(6):764–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1424390309801142>

Balci NC, Smith A, Momtahn AJ, Alkaade S, Fattahi R, Tariq S, et al. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: Correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT). *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010 Mar;31(3):601–6.

Nichols MT, Russ PD, Chen YK. Pancreatic Imaging. *Pancreas*. 2006 Oct;33(3):211–20.

Sanyal R, Stevens T, Novak E, Veniero JC. Secretin-Enhanced MRCP: Review of Technique and Application With Proposal for Quantification of Exocrine Function. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Jan;198(1):124–32.

Kwon CI, Cho JH, Choi SH, Ko KH, Tirkes T, Gromski MA, et al. Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019 Mar 1;34(2):242–60.

Bian Y. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(41):7177.

Gillams AR, Lees WR. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. *European Radiology*. 2007 Jul 10;17(11):2984–90.

Schlaudraff E, Wagner HJ, Klose KJ, Heverhagen JT. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected chronic pancreatitis. *Magnetic Resonance Imaging*. 2008 Dec;26(10):1367–73.

Balci NC, Alkaade S, Magas L, Momtahn AJ, Burton FR. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: Findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2007;27(1):125–31.

Bali MA, Sztantics A, Metens T, Arvanitakis M, Delhaye M, Devière J, et al. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results. *European Radiology* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Oct 16];15(10):2110–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15991016/>

Souza D, Alessandrino F, Ketwaroo GA, Sawhney M, Morteale KJ. Accuracy of a novel noninvasive secretin-enhanced MRCP severity index scoring system for diagnosis of chronic pancreatitis: correlation with EUS-based Rosemont criteria. *La radiologia medica*. 2020 Apr 7;125(9):816–26.



Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, Akpinar B, Dasyam A, Drewes AM, et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Oct;18(7):764–73.

Dasyam AK, Shah ZK, Temel Tirkes, Navya Dasyam, Borhani AA. Cross-sectional imaging-based severity scoring of chronic pancreatitis: why it is necessary and how it can be done. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2019 Sep 11 [cited 2023 Oct 16];45(5):1447–57. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001739/>

Temel Tirkes, Fogel EL, Sherman S, Lin C, Swensson J, Fatih Akisik, et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2016 Sep 23 [cited 2023 Oct 16];42(2):544–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542580/>

Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143–62.

Boraschi P, Donati F, Cervelli R, Pacciardi F. Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography: spectrum of findings in pancreatic diseases. *Insights into Imaging*. 2016 Sep 15;7(6):819–29.

Maciel M, Cabral L, Schindler H, Guilherme F, Abath C, Recife O. Comentários | Comments. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2006;40(3):521–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/FDPNXd377mTwFyhm75t75vJ/?format=pdf&lang=pt>

Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS de, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira* [Internet]. 2005;20:2–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/acb/a/bHwp75Q7GYmj5CRdqsXtqbj/?lang=pt>