

Pancreatite crônica: revisão de literatura

Chronic pancreatitis: literature review

Pancreatitis crónica: revisión de la literatura

Mario Rodrigues Marques Neto¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Pancreatite Crônica (PC). **Revisão bibliográfica:** A pancreatite crônica (PC) é uma doença caracterizada por uma síndrome de sintomas e manifestações clínicas relacionadas a anormalidades funcionais que se desenvolve como resultado de fibrose e atrofia glandular relacionadas à inflamação aguda e crônica. As funções exócrinas e endócrinas são perdidas, muitas vezes levando à dor crônica que é o principal sintoma. Sua prevalência é geralmente estimada em 30-50 por 100.000 indivíduos globalmente. A etiologia é multifatorial, embora a PC ocorra mais comumente devido a insultos ambientais, com risco aumentado em pacientes com predisposição genética ou anatômica. **Considerações finais:** A pancreatite crônica é um processo fibro-inflamatório progressivo no pâncreas que causa danos estruturais permanentes e leva a uma deterioração da função exócrina e endócrina. A dor é o problema clínico mais importante na pancreatite crônica, ocorrendo em 80% a 90% dos pacientes, sendo muitas vezes incapacitante. Seu manejo é realizado com analgésicos não opióides e opióides, sendo o tratamento endoscópico e cirúrgico reservado aos pacientes cuja terapêutica farmacológica falhou.

Palavras-chave: Pancreatite crônica, Gastroenterologia, Pâncreas.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Chronic Pancreatitis (CP). **Bibliographic review:** Chronic pancreatitis (CP) is a disease characterized by a syndrome of symptoms and clinical manifestations related to functional abnormalities that develops as a result of fibrosis and glandular atrophy related to acute and chronic inflammation. Exocrine and endocrine functions are lost, often leading to chronic pain which is the main symptom. Its prevalence is generally estimated at 30-50 per 100,000 individuals globally. The etiology is multifactorial, although CP most commonly occurs due to environmental insults, with an increased risk in patients with a genetic or anatomic predisposition. **Final considerations:** Chronic pancreatitis is a progressive fibro-inflammatory process in the pancreas that causes permanent structural damage and leads to a deterioration of exocrine and endocrine function. Pain is the most important clinical problem in chronic pancreatitis, occurring in 80% to 90% of patients, and is often disabling. Its management is performed with non-opioid and opioid analgesics, and endoscopic and surgical treatment is reserved for patients whose pharmacological therapy has failed.

Keywords: Chronic pancreatitis, Gastroenterology, Pancreas.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Pancreatitis Crónica (PC). **Revisión bibliográfica:** La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad caracterizada por un síndrome de síntomas y manifestaciones clínicas relacionadas con anomalías funcionales que se desarrolla como resultado de fibrosis y atrofia glandular relacionada con inflamación aguda y crónica. Las funciones exocrinas y endocrinas se pierden, lo que a menudo conduce a un dolor crónico, que es el síntoma principal. Su prevalencia generalmente se estima en 30-50 por cada 100.000 personas en todo el mundo. La etiología es multifactorial, aunque la PC ocurre con mayor frecuencia debido a agresiones ambientales, con un mayor riesgo en pacientes con predisposición genética o anatómica. **Consideraciones finales:** La pancreatitis crónica es un proceso fibroinflamatorio

¹ Clínica Médica no Hospital Rio Doce (HOSPITAL RIO DOCE), Linhares - ES

progresivo del páncreas que provoca un daño estructural permanente y conduce a un deterioro de la función exocrina y endocrina. El dolor es el problema clínico más importante en la pancreatitis crónica, ocurre en el 80% al 90% de los pacientes y, a menudo, es incapacitante. Su manejo se realiza con analgésicos no opiáceos y opiáceos, y el tratamiento endoscópico y quirúrgico se reserva para pacientes en los que ha fracasado la terapia farmacológica.

Palabras clave: Pancreatitis crónica, Gastroenterología, Páncreas.

INTRODUÇÃO

A Pancreatite Crônica (PC) é uma doença caracterizada por uma síndrome de sintomas e manifestações clínicas relacionadas a anormalidades funcionais que se desenvolve como resultado de fibrose e atrofia glandular relacionadas à inflamação aguda e crônica. As funções exócrinas e endócrinas são perdidas, muitas vezes levando à dor crônica. A etiologia é multifatorial, embora a PC ocorra mais comumente devido a insultos ambientais, com risco aumentado em pacientes com predisposição genética ou anatômica. A idade média ao diagnóstico é de 35 a 55 anos (HART PA e CONWELL DL, 2020; YANG D e FORSMARK CE, 2017).

Sua prevalência é geralmente estimada em 30-50 por 100.000 indivíduos, mas pode chegar a 120-143 por 100.000 indivíduos. A dor é o principal sintoma da PC. A PC pode ser precedida por episódios antecedentes de pancreatite aguda (PA), mas é cada vez mais reconhecida em pacientes sem história anterior de PA ou dor abdominal. Se houver suspeita de pancreatite crônica, a tomografia computadorizada com contraste é a melhor modalidade de imagem para o diagnóstico (BARRY K, 2018; ZOU WB, et al., 2018). Embora a fisiopatologia da dor seja pouco compreendida, ela parece estar relacionada a vários fatores, como inflamação pancreática, obstrução de ductos e lesão nervosa (SHAH I, et al., 2021).

A marca reconhecida da PC avançada inclui atrofia e fibrose do pâncreas, distorção da anatomia ductal, estenoses e calcificações, que podem resultar em comprometimento das funções endócrinas e exócrinas. Em termos de diagnóstico diferencial, deve ser delineado contra outras síndromes de dor abdominal alta crônica e câncer de pâncreas. As complicações relacionadas à doença são progressivas e geralmente irreversíveis. As consequências desses fenômenos são sintomas clínicos: dor, desnutrição e diabetes mellitus. A desnutrição é comum entre pacientes com PC e pode se desenvolver como resultado de dor abdominal, vômitos, diarreia e abuso de álcool. O diabetes mellitus pode potencializar esse fenômeno (HART PA e CONWELL DL, 2020; KUAN LL, et al., 2021; MADRO A, 2020; ENGJOM T, et al., 2018).

Infelizmente, não há terapias médicas para interromper ou reverter a progressão da doença, portanto, o manejo consiste principalmente na triagem e no gerenciamento precoce das complicações. A cirurgia é geralmente reservada para pacientes que desenvolvem sintomas refratários relacionados a alterações anatômicas (HART PA e CONWELL DL, 2020; KUAN LL, et al., 2021). A qualidade de vida é notavelmente prejudicada na PC, um terço dos pacientes são incapazes de trabalhar (HEGYI P, et al., 2020).

Naturalmente, a PC é um grande fardo para os pacientes e tanto a intensidade da dor quanto a frequência dos ataques de dor demonstraram reduzir substancialmente a qualidade de vida. Nesse sentido, torna-se fundamental o conhecimento acerca dessa patologia a fim de propiciar diagnóstico e tratamento adequado. O objetivo do estudo foi analisar as características da Pancreatite Crônica.

REVISÃO BILIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A pancreatite crônica é uma inflamação de longa duração do pâncreas que altera a estrutura e função normais do órgão. A PC consiste em uma doença fibro-inflamatória progressiva frequentemente relacionada ao consumo excessivo de álcool, tabagismo, exposição a produtos químicos industriais ou analgésicos. Mutações genéticas em um gene controlador de tripsina ou no regulador de condutância transmembrana da fibrose cística são responsáveis por formas hereditárias da doença adulta (DREWES AM, et al., 2017; KRISTIC A, et al., 2021; KANDIKATTU HK, et al., 2020; GARCÍA JS e DELGADO CORDÓN F, 2019).

Embora existam variações nas estimativas de doenças, a prevalência de CP foi aproximada em aproximadamente 50/100.000 habitantes. Uma leve predominância masculina da doença tem sido observada há décadas, e a recente associação com alterações no locus Claudin (CLDN)2 no cromossomo X pode explicar parcialmente as distribuições sexuais observadas na PC induzida pelo álcool. Apesar de poder se desenvolver em uma idade precoce de início naqueles com predisposição genética, esta é principalmente uma doença de início adulto. Diferenças raciais têm sido observadas na PC, com pacientes negros sendo mais propensos a apresentar alterações morfológicas avançadas nos exames de imagem, dor e incapacidade mais intensas em comparação aos brancos (DREWES AM, et al., 2017; KRISTIC A, et al., 2021; KANDIKATTU HK, et al., 2020; HART PA e CONWELL DL, 2020).

Fisiopatologia

O pâncreas na pancreatite crônica é caracterizado por uma resposta inflamatória com infiltração de células inflamatórias e liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células estreladas pancreáticas com síntese de proteínas da matriz extracelular e fibrogênese; a fibrose resultante leva à destruição progressiva e eventual das células exócrinas e endócrinas. A insuficiência exócrina geralmente se apresenta mais cedo no processo da doença e pode se manifestar como dor abdominal, má absorção, deficiências nutricionais e sarcopenia (JOHNSTON PC, et al., 2019).

Em indivíduos geneticamente suscetíveis, fatores ambientais iniciam o processo fibroinflamatório (interação gene-gene ou gene-ambiente), que leva ao desenvolvimento da PC. As sutis alterações fisiopatológicas colocam desafios ao diagnóstico precoce da PC, e os parâmetros para o diagnóstico precoce são mal definidos. A PC em estágio avançado é caracterizada por fibrose variável e calcificação na glândula pancreática, levando a alterações parenquimatosas e ductais (MEHTA RM, et al., 2021).

Causas da Pancreatite Crônica e a genética

A principal causa de PC é o consumo excessivo de álcool (40-70% dos casos), seguida da chamada pancreatite crônica idiopática (PIC) definida como a ausência de qualquer etiologia identificável antes da análise genética, que atinge até 25% dos pacientes (ZOU WB, et al., 2018). Além disso, as causas da PC incluem tabagismo, distúrbios metabólicos, distúrbios genéticos, fatores autoimunes e mecanismos obstrutivos, além de etiologias idiopáticas (MEHTA RM, et al., 2021). As causas tóxico-metabólicas incluem além do álcool e tabagismo, hipercalcemia, hiperlipidemia, insuficiência renal crônica, medicamentos e toxinas. Pesquisas demonstraram que a obesidade pode ser um fator de risco adicional para PC de etiologia alcoólica (HEGYI P, et al., 2020).

Um estudo prospectivo relatou que fatores relacionados ao estilo de vida, como alcoolismo ou tabagismo, estão intimamente associados à ocorrência e progressão da PC. O etanol e a nicotina estão associados ao estresse oxidativo, que ativa as células estreladas pancreáticas quiescentes que desempenham um papel essencial na resposta inflamatória e progressão patológica da PC, eventualmente levando a danos irreversíveis do parênquima pancreático e fibrose. Acredita-se também que o consumo crônico de álcool aumenta a permeabilidade intestinal e diminui a capacidade fagocitária das células de Kupffer, tornando-as incapazes de desintoxicar as endotoxinas circulantes; assim, bebedores pesados (> 80 g de álcool/dia ou mais de 5 drinks/dia) são suscetíveis a doenças pancreáticas (GE QC, et al., 2021).

História pregressa, história familiar, início dos sintomas e fatores de estilo de vida, incluindo ingestão de álcool e história de tabagismo, devem ser determinados. O consumo de álcool dose-dependente eleva o risco de PC em até 4 vezes. Já fumantes, mesmo fumando menos de um maço de cigarros por dia, têm um risco aumentado de PC, em comparação com nunca fumantes (HEGYI P, et al., 2020).

A preponderância de evidências obtidas de estudos de associação genética e análise funcional de variantes de genes associados à doença levou à formulação de um modelo patogênico, que postula que a atividade elevada da tripsina intrapancreática é responsável pelo início e progressão da doença. Dentro desta 'via patológica dependente de tripsina' variantes nos genes de suscetibilidade PRSS1 (que codifica a serina protease 1 aka tripsinogênio catiônico), SPINK1(codificando o inibidor da serina protease Kazal tipo 1,

também conhecido como inibidor de tripsina secretora pancreática) e CTSC (codificando a quimotripsina C) aumentam o risco de pancreatite promovendo ativação prejudicial do tripsinogênio e prejudicando a degradação protetora do tripsinogênio e/ou a inibição da tripsina (SAHIN-TÓTH M, 2017).

Quadro clínico e diagnóstico

A dor abdominal, isolada ou durante episódio(s) de exacerbação aguda de pancreatite, é o sintoma mais comum. Os pacientes geralmente descrevem sua dor como uma sensação incômoda, aguda ou incômoda na parte superior do abdome, que pode irradiar para as costas e geralmente se apresenta após ou agravada pela ingestão de alimentos. Em estudos de história natural, a dor foi observada como a apresentação inicial em cerca de 75% dos pacientes e presente durante o curso clínico em 85 a 97%. Pacientes com doença de início precoce e aqueles com etiologia alcoólica são mais propensos a ter dor (DREWES AM, et al., 2017).

A dor intensa persistente requer que dure mais de 3 meses (ou seja, dor crônica de acordo com as novas diretrizes do Código Internacional de Doenças-11) e, embora a dor seja um composto de intensidade sensorial, fatores cognitivos e afetivos que precisam ser levados em consideração para o indivíduo paciente, mas a intensidade da dor acima de 3 na escala numérica com impacto na vida diária é normalmente considerada grave. Muitos fatores podem causar dor pancreática e devem ser considerados na avaliação. A longa duração da dor pode afetar o resultado de forma negativa, pois o sistema sensorial pode sofrer alterações neurológicas permanentes, onde a dor pode se tornar independente do impulso nociceptivo periférico (KITANO M, et al., 2020).

Uma história de pancreatite aguda (PA), especialmente PA recorrente, é um fator de risco significativo para PC precoce. No entanto, em alguns pacientes, a PC é assintomática durante o estágio inicial, e a esteatorreia ou diabetes secundária disfunção exócrina/endócrina pode ser a primeira manifestação clínica da PC sem dor. Se os pacientes com PC não são diagnosticados em estágio inicial, eles têm um risco maior de progredir para PC avançado ou em estágio final, que é caracterizado por múltiplas complicações, incluindo dor intensa, insuficiência pancreática (endócrina ou exócrina), doença óssea metabólica e adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) (GE QC, et al., 2021).

O diagnóstico de estágios iniciais da PC permanece difícil porque os testes diagnósticos atuais são específicos para PC apenas quando as características morfológicas são mais aparentes na imagem dos estágios tardios da PC ou há perda da função pancreática (CRUZ-MONSERRATE Z, et al., 2021). Na pancreatite inicial, as características clínicas da doença são leves e inespecíficas. Para PC avançada ou em estágio final, alterações morfológicas características de fibrose, dilatação do ducto, calcificações ou atrofia podem ser detectadas com modalidades de imagem e falhas funcionais podem ser avaliadas por meio de testes funcionais. No entanto, não existe um método diagnóstico universalmente aceito para PC (HEGYI P, et al., 2020; GE QC, et al., 2021).

Atualmente é aceito que um diagnóstico precoce ou sugestivo de PC pode ser feito quando três ou mais das seguintes características clínicas estão presentes: Concentrações anormais de enzimas pancreáticas no soro ou na urina; dor abdominal superior recorrente; consumo pesado contínuo de álcool (> 80 g de álcool/d); história familiar de PC hereditária ou mutações esporádicas de alto risco conhecidas; e função exócrina anormal (CRUZ-MONSERRATE Z, et al., 2021; GE QC, et al., 2021).

A ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) são recomendadas por várias diretrizes como abordagens de imagem não invasiva de primeira linha para avaliar pacientes com suspeita de PC. A calcificação pancreática intraductal e a atrofia do parênquima são considerados os sinais ultrassonográficos mais específicos e confiáveis da PC. No entanto, o valor da US transabdominal (TA-US) pode ser limitado pela localização retroperitoneal do pâncreas, que aumenta a distância da onda sonora ao pâncreas, e por vários outros fatores, incluindo gases intestinais, obesidade e variações individuais (KITANO M, et al., 2020; GE QC, et al., 2021; HEGYI P, et al., 2020).

Acredita-se que a TC seja a melhor modalidade de imagem inicial para o diagnóstico de PC, e algumas diretrizes sugerem que todos os pacientes com suspeita de PC devem ser submetidos a uma tomografia computadorizada de base. Alterações ductais como dilatação, estenose, irregularidade de contorno e

calcificação parenquimatosa ou intraductal, que têm sido consideradas como um processo fisiopatológico independente envolvido no desenvolvimento da PC, podem ser identificadas na TC. Além disso, a TC inicial pode ser útil para descartar outras doenças intra-abdominais, incluindo câncer de pâncreas e do trato gastrointestinal superior, que podem apresentar sintomas semelhantes de dor epigástrica, perda de peso e má digestão. Além disso, a TC também pode ser usada para monitorar a progressão da pancreatite e suas complicações subsequentes, como pseudocistos e obstrução biliar (GE QC, et al., 2021; SHIMOSEGAWA T, 2019).

Pacientes com suspeita de pancreatite também devem ser submetidos a ressonância magnética (RM) antes de outras avaliações usando investigações invasivas para descartar carcinoma. RM e colangiopancreatografia por RM (CPRM) são recomendadas, especialmente em pacientes sem alterações específicas detectadas na TC. RM e CPRM são superiores à TC para a identificação de PC leve. Por exemplo, alterações morfológicas como dilatação e estenose do ducto e ramos laterais patológicos que são típicos sinais precoces de PC são mais facilmente detectados na RM do que na TC (MEHTA RM, et al., 2021; GE QC, et al., 2021).

A ultrassonografia endoscópica (USE) tem sido relatada como a modalidade mais sensível para detectar fibrose em pacientes com PC. A USE também é superior às ferramentas de imagem não invasivas no diagnóstico de alterações parenquimatosas e ductais, especialmente durante o estágio inicial da doença. Portanto, quando a TC e a RM mostrarem resultados negativos em pacientes com suspeita de PC, a USE deve ser realizada (GE QC, et al., 2021).

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma complicação comum da PC causada principalmente pelo comprometimento da produção e secreção de enzimas no pâncreas. Os sintomas de IPE incluem má digestão de nutrientes, perda de peso inesperada e esteatorréia devido à má digestão de gordura. O teste de função pancreática (TFP) é recomendado para o diagnóstico de PC, especialmente em pacientes com características morfológicas ou de imagem inespecíficas e inconclusivas da doença. A TFP inclui testes diretos, que coletam e analisam as secreções pancreáticas após um estímulo hormonal, e testes indiretos, que avaliam a função pancreática por meio da elastase-1 fecal (FE-1) ou teste respiratório. A TFP direta é realizada determinando a produção de enzimas do pâncreas após estimulação com colecistocinina (CCK) (MEHTA RM, et al., 2021; GE QC, et al., 2021).

Manejo da Pancreatite Crônica

As modificações do estilo de vida, como a cessação do álcool e do tabaco, juntamente com o consumo frequente de pequenas refeições, continuam a ser o tratamento de primeira linha para a PC (SHAH I, et al., 2021).

A alta ingestão de álcool é um fator de risco para pancreatite crônica, e a abstinência de álcool está associada à redução na frequência de recorrência da pancreatite. Muitas vezes, o tratamento farmacológico é necessário para garantir que os pacientes se abstenham da ingestão de álcool. Benzodiazepínicos e estabilizadores de humor, como carbamazepina, são seguros e eficazes no tratamento de sintomas moderados de abstinência alcoólica. Apenas três medicamentos são utilizados para o tratamento da dependência de álcool; naltrexona, acamprosato e dissulfiram. A naltrexona tem um forte apoio na redução da recaída em alcoólatras (DREWES AM, et al., 2017; SINGHVI A e YADAV D, 2018).

Vários estudos mostraram que fumar tabaco, particularmente cigarros, aumenta o risco de desenvolver pancreatite aguda e crônica e esse risco relativo é dose-dependente. Mais de 80% dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica são fumantes e o tabagismo potencializa a toxicidade do álcool de forma dose-dependente. Embora o tabagismo esteja frequentemente presente no abuso de álcool, estudos que mostram o tabagismo como um fator preditivo independente estão surgindo (DREWES AM, et al., 2017; HEGYI P, et al., 2020).

A dor é o problema clínico mais importante na pancreatite crônica, ocorrendo em 80% a 90% dos pacientes. Acredita-se que seja causada por obstrução do ducto pancreático. Na prática atual, esses pacientes são tratados usando uma abordagem de endoscopia em primeiro lugar. A terapia endoscópica pode ser combinada com a Litotripsia Extracorpórea por Ondas de Choque (LEOC) na presença de cálculos

obstrutivos grandes (> 4 mm) localizados na cabeça do pâncreas e com implante de stent ductal na presença de estenose do ducto pancreático principal dominante que induz um ducto marcadamente dilatado. Essa abordagem inclui tratamento com opioides seguido, se necessário, por múltiplas intervenções endoscópicas, incluindo remoção de cálculos e colocação de stent de estenoses ductais. A intervenção cirúrgica é adiada até que outros tratamentos tenham falhado e a dor se torne incontrolável. Durante o curso da doença da pancreatite crônica, 30% a 75% dos pacientes são submetidos à cirurgia, geralmente no estágio final da doença (ISSA Y, et al., 2020; KEMPER M, et al., 2018; KITANO M, et al., 2020).

As diretrizes padrão para terapia analgésica na PC seguem os princípios da “escada de alívio da dor” fornecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa abordagem permite um escalonamento simples e gradual de medicamentos com potência analgésica crescente (nível I-III) até que o alívio da dor seja obtido, com monitoramento e tratamento simultâneos dos efeitos colaterais. Analgésicos simples são usados como base no tratamento da dor e o paracetamol é o fármaco de nível I preferido devido aos seus efeitos colaterais limitados. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem, em geral, ser evitados devido à sua toxicidade gastrointestinal. Isso pode ser especialmente relevante na PC, pois os pacientes já estão predispostos a úlceras pépticas (DREWES AM, et al., 2017).

O acetaminofeno continua a ser o analgésico de escolha. Isto é seguido por neuromoduladores como gabapentina, pregabalina e antidepressivos tricíclicos. Antiespasmódicos e relaxantes musculares, como baclofeno e hiosciamina, também têm sido usados como terapias adjuvantes. Muitas vezes, a intervenção endoscópica com esfínterectomia e colocação de stent é empregada em pacientes com obstrução do ducto pancreático distal. Técnicas cirúrgicas para descompressão ductal ou ressecção parenquimatosa ou ambas, ainda que limitadas por sua natureza invasiva, são frequentemente empregadas em pacientes que apresentam dor refratária a outras medidas de tratamento (SHAH I, et al., 2021; GEUSENS D e MALENSTEIN HV, 2021; HEGYI P, et al., 2020).

Os analgésicos opióides parecem ser um passo necessário para atenuar a dor em muitos pacientes com PC, e é obrigatório que os médicos compreendam a complexidade dos opióides. Os tratamentos à base de opióides são frequentemente associados a muitos efeitos adversos graves, como constipação ou hiperalgesia induzida por opióides. Os pacientes em terapia opióide de longa duração, devem ser mantidos sob vigilância clínica rigorosa e deve-se ressaltar que apenas cerca de 25% dos pacientes se beneficiam do tratamento. Algumas drogas, como o tramadol, possuem uma atividade agonista opióide fraca, além de um efeito na captação de noradrenalina e serotonina. Tramadol é frequentemente a analgesia de nível II preferida e mostrou-se superior à morfina em pacientes com PC, com menos efeitos colaterais gastrointestinais para o mesmo nível de analgesia (DREWES AM, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pancreatite crônica é um processo fibro-inflamatório progressivo no pâncreas que causa danos estruturais permanentes e leva a uma deterioração da função exócrina e endócrina. A dor é o problema clínico mais importante na pancreatite crônica, ocorrendo em 80% a 90% dos pacientes, sendo muitas vezes incapacitante. Seu manejo é realizado com analgésicos não opióides e opióides, sendo o tratamento endoscópico e cirúrgico reservado aos pacientes cuja terapêutica farmacológica falhou.

REFERÊNCIAS

1. BARRY K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 2018; 97(6): 385-393.
2. CRUZ-MONSERRATE Z, et al. Biomarkers of Chronic Pancreatitis: A systematic literature review. *Pancreatology*, 2021; 21(2): 323-333.
3. DREWES AM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2017; 17(5): 720-731.
4. ENGJOM T, et al. Chronic pancreatitis – investigation and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018; 138(3): 1.
5. GARCÍA JS, DELGADO CORDÓN F. Role of imaging in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Radiologia (Engl Ed)*, 2019; 61(3): 247-258.

6. GE QC, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2021; 27(27): 4342-4357.
7. GEUSENS D, MALENSTEIN HV. The role of extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of chronic pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021; 84(4): 620-626.
8. HART PA, CONWELL DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*, 2020; 115(1): 49-55.
9. HEGYI P, et al. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*, 2020; 20(4): 579-585.
10. ISSA Y, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020; 323(3): 237-247.
11. JOHNSTON PC, et al. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *J Diabetes Res*, 2019; 2019: 2487804.
12. KANDIKATTU HK, et al. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020; 20(8): 1182-1210.
13. KEMPER M, et al. Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis: The State of the Art. *Chirurgia (Bucur)*, 2018; 113(3): 300-306.
14. KITANO M, et al. International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*, 2020; 20(6): 1045-1055.
15. KRISTIC A, et al. Chronic pancreatitis : Characterization and differentiation from pancreatic cancer. *Radiologe*, 2021; 61(6): 563-571.
16. KUAN LL, et al. Prevalence and Impact of Sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A Review of the Literature. *World J Surg*, 2021; 45(2): 590-597.
17. MADRO A. Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Causes, Assessment Methods, and Therapeutic Management. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020; 2020: 8875487.
18. MEHTA RM, et al. Idiopathic chronic pancreatitis: Beyond antioxidants. *World J Gastroenterol*, 2021; 27(43): 7423-7432.
19. SAHIN-TÓTH M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the misfolding-dependent pathway. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017; 33(5): 390-395.
20. SHAH I, et al. Pain management in chronic pancreatitis incorporating safe opioid practices: Challenge accepted. *World J Gastroenterol*, 2021; 27(23): 3142-3147.
21. SHIMOSEGAWA T. A New Insight into Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med*, 2019; 248(4): 225-238.
22. SKUBE ME, BEILMAN GJ. Surgical treatment of pain in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018; 34(5): 317-321.
23. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018; 34(5): 355-361.
24. YANG D, FORSMARK CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017; 33(5): 396-403.
25. ZOU WB, et al. Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018; 9(11): 204.