

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS

**ETIOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA – REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Mariana Blanck Zilio

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt

PORTO ALEGRE, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
CIRÚRGICAS

**ETIOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA – REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Mariana Blanck Zilio

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

PORTO ALEGRE, 2018

CIP - Catalogação na Publicação

Zilio, Mariana Blanck
Etiologia da Pancreatite Aguda – Revisão
Sistemática e Metanálise / Mariana Blanck Zilio. --
2018.

106 f.

Orientador: Alessandro Bersch Osvaldt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Pancreatite. 2. Etiologia. 3. Revisão
Sistemática. 4. Metanálise. I. Osvaldt,
Alessandro Bersch, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS
com os dados fornecidos pelo(a) autor (a)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe pelo apoio e amor incondicional e por sempre me incentivar a buscar meus objetivos.

Agradeço ao meu esposo pelo amor, companheirismo, compreensão e dedicação sempre.

Ao Prof. Dr. Alessandro Osvaldt pela orientação, incentivo e disponibilidade durante a condução deste projeto e pelos constantes ensinamentos e inspirações, desde o início da minha formação no Serviço de Cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre até hoje.

À minha colega e amiga, Tatiana Eyff cuja ajuda foi fundamental para a condução e conclusão deste trabalho.

Ao Dr. André Luis Ferreira Azeredo da Silva pelos ensinamentos e pela ajuda na elaboração e análise deste trabalho.

Índice

1	LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	8
2	LISTA DE FIGURAS.....	9
3	LISTA DE TABELAS.....	10
4	RESUMO.....	11
5	ABSTRACT.....	13
6	INTRODUÇÃO.....	15
7	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
7.1	EPIDEMIOLOGIA.....	16
7.2	FISIOLOGIA DO PÂNCREAS EXÓCRINO.....	16
7.3	PATOGÊNESE DA PA.....	17
7.4	ETIOLOGIAS.....	18
7.4.1	<i>Biliar.....</i>	<i>18</i>
7.4.2	<i>Alcoólica.....</i>	<i>20</i>
7.4.3	<i>Procedimentos Cirúrgicos e Endoscópicos.....</i>	<i>21</i>
7.4.4	<i>Hipertrigliceridemia.....</i>	<i>22</i>
7.4.5	<i>Causas Genéticas.....</i>	<i>22</i>
7.4.6	<i>Pancreatite Autoimune.....</i>	<i>23</i>
7.4.7	<i>Medicamentosa.....</i>	<i>24</i>
7.4.8	<i>Hipercalcemia.....</i>	<i>25</i>
7.4.9	<i>Pâncreas Divisum.....</i>	<i>25</i>
7.4.10	<i>Infeciosas.....</i>	<i>25</i>
7.4.11	<i>Trauma.....</i>	<i>26</i>
7.4.12	<i>Vascular.....</i>	<i>26</i>

7.4.13	<i>Neoplasia Pancreática</i>	26
7.4.14	<i>Outras Causas</i>	27
7.5	AVALIAÇÃO DA ETIOLOGIA	27
7.6	RECORRÊNCIA	28
8	OBJETIVOS	31
8.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	31
8.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO.....	31
9	REFERÊNCIAS	32
10	WORLDWIDE ASSESSMENT OF THE AETIOLOGY OF ACUTE PANCREATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RECENT STUDIES	38
10.1	ABSTRACT.....	39
	INTRODUCTION.....	40
	METHODS	41
	RESULTS.....	43
	DISCUSSION	46
10.2	CONCLUSION.....	50
11	AVALIAÇÃO GLOBAL DA ETIOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS RECENTES ..	70
11.1	RESUMO.....	71
11.2	ABSTRACT.....	72
	INTRODUÇÃO.....	73
11.3	MÉTODOS	74
11.4	CONCLUSÃO	83
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
13	ANEXOS	104

13.1 ADAPTED VERSION OF A MODIFIED NEWCASTLE-OTTAWA SCALE FOR SINGLE USE IN SPECIFIC CONTEXT	104
13.2 ANSWERS FOR THE MODIFIED NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS) FOR ASSESSING THE QUALITY OF NONRANDOMISED STUDIES IN META-ANALYSES FOR SINGLE USE IN SPECIFIC CONTEXT.	106

1 Lista de Siglas e Abreviaturas

PA	Pancreatite aguda
PAB	Pancreatite aguda biliar
PAA	Pancreatite aguda alcoólica
CPER	Colângiopancreatografia endoscópica retrógrada
USE	Ultrassonografia endoscópica
CRNM	Colângioressonância nuclear magnética
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
PAF	Fator ativador de plaquetas
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
TG	Triglicerídeos
PRSS1	Gene codificador do tripsinogênio catiônico
CFTR	Gene inibidor da proteína serase Kazal tipo 1
SPINK1	Gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística
CTRC	Gene da quimiotripsina C
IgG4	Imunoglobulina G4
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
PAI	Pancreatite aguda idiopática
CA 19-9	Antígeno carboidrato 19-9
PAR	Pancreatite aguda recorrente

2 Lista de Figuras

FIGURE 1.	55
Forest Plot representing the proportion of ABP in all studies	
FIGURE 2.	56
Forest Plot representing the proportion of AAP in all studies	
FIGURE 3.	57
Forest Plot representing the proportion of IAP in all studies that had this data available	
FIGURE 4 A-C:	58
representation of the combined summary effects measures of population coded etiologic diagnosis and patients medical charts review for ABP, AAP and IAP	
FIGURE 5 A-C:	59
representation of the combined summary effects measures of geographic regions for ABP, AAP and IAP. * represents frequencies for only one study from Africa and one study from Oceania.	
FIGURA 1:	88
Forest Plot representando a frequência de PAB em todos os estudos	
FIGURA 2:	89
Forest Plot representando a frequência de PAA em todos os estudos	
FIGURA 3:	90
Forest Plot representando a frequência de PAI em todos os estudos com dados disponíveis	
FIGURA 4 A-C:	91
Representação das medidas de efeito sumário combinadas entre os grupos de estudo com diagnóstico por código da alta hospitalar e os estudos com diagnóstico por revisão de prontuário ou prospectivos para PAB, PAA e PAI	
FIGURA 5 A-C:	92
Representação das medidas de efeito sumário combinadas entre os subgrupos por região geográfica para PAB, PAA e PAI. * representação de apenas um estudo nos casos da Africa e Oceania.	

3 Lista de Tabelas

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES.....	52
TABLE 2. OTHER CAUSES OF AP	60
TABELA 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	85
TABELA 2. OUTRAS CAUSAS DE PA.....	93

4 Resumo

Introdução: A litíase biliar e o consumo de álcool são as etiologias mais frequentes para pancreatite aguda (PA), sendo reportadas como responsáveis por cerca de 40 e 30% dos casos respectivamente. No entanto, no Rio Grande do Sul - BR observamos uma frequência de pancreatite aguda biliar (PAB) em torno de 77% dos casos e pancreatite aguda alcoólica (PAA) em apenas 8%. Além da possibilidade de diferenças próprias da nossa população, é possível que a incidência de PAB esteja aumentando.

Objetivo: Estimar as frequências globais da PAB, PAA e dos casos considerados pancreatite aguda idiopática (PAI) em estudos publicados de 2006 a 18 de outubro de 2017. Comparar as frequências de PAB, PAA e PAI entre os estudos que realizaram revisão de prontuários individuais dos pacientes ou foram prospectivos e os que utilizaram apenas os códigos de alta hospitalar para o diagnóstico etiológico. Comparar as frequências de PAB, PAA, PAI de acordo com região geográfica da população dos estudos.

Métodos: Uma revisão sistemática de estudos observacionais em Inglês, Espanhol e Português, de 2006 a 18 de outubro de 2017 foi realizada. Metanálise pelo modelo de efeitos randômicos foi utilizada para calcular as frequências de PAB, PAA e PAI globais e nos subgrupos (diagnóstico por código da alta hospitalar, diagnóstico por avaliação individualizada do prontuário do paciente, estudos dos EUA, estudos da América Latina, estudos da Europa e estudos da Ásia).

Resultado: Foram incluídos quarenta e seis estudos representando 2.341.007 casos de PA em 36 países. A estimativa global para a pancreatite aguda biliar (PAB) foi 41,6% (IC 95% 39,2-44,1), seguido por PA alcoólica (PAA) com 20,5% (IC 95%

16,6-24,6) e PA idiopática (PAI) em 18,3% (IC 95% 15,1 - 21,7). Em estudos com diagnóstico etiológico por código de alta a PAI foi a mais frequente com 37,9% dos casos (IC 95% 35,1 - 40,8). Nos estudos que revisaram os prontuários dos pacientes a PAB foi a mais frequente com 46% (IC 95% 42,3 - 49,8). Nos EUA a PAI foi a mais frequente com 34,7% (IC 95% 32,3 - 37,2). Na América Latina a estimativa de PAB foi de 68,5% (IC de 95% 57,8 - 78,3). Na Europa, na Ásia e em 1 estudo Australiano, a etiologia mais frequente foi a PAB em 41,3% (IC 95% 37,9 - 44,7), 42% (IC 95% 28,8 - 55,8) e 40% (IC 95% 36,8 - 43,2), respectivamente. Na África do Sul 1 artigo apresentou frequência de 70,2% (IC de 95% 64,5 - 75,4) para PAA.

Conclusão: A PAB é a etiologia mais prevalente da PA, sendo 2 vezes mais frequente que o segundo lugar. A América Latina apresenta uma frequência para PAB muito maior do que o resto do mundo. Grandes estudos populacionais que utilizam diagnósticos codificados e estudos americanos apresentam elevadas taxas de PA sem classificação. A importância do diagnóstico etiológico consiste no tratamento da causa para prevenção da recorrência.

Palavras chave (4 a 8): Pancreatite Aguda; Etiologia; Pancreatite Biliar; Revisão Sistemática; Metanálise

5 Abstract

Background: Gallstones and alcohol are the most common etiology of acute pancreatitis (AP) and is reported to account for about 40% and 30% of cases respectively. However, in Rio Grande do Sul - BR, we observed a frequency of acute biliary pancreatitis (ABP) around 77% of cases and alcoholic acute pancreatitis (AAP) in only 8%. Besides the possibility of differences of our own population, it is possible that the incidence of PAB is increasing.

Objective: estimate the global frequency of ABP, AAP and the cases considered idiopathic pancreatitis (IAP) in published studies from 2006 to October 18 2017. Compare the frequencies for ABP, AAP and AIP among studies that performed review of individual records of patients or collected data prospectively and those using only the hospital discharge diagnostic codes for etiologic diagnosis. Compare the frequency of ABP, AAP and IAP by geographic region.

Methods: A systematic review of observational studies in English, Spanish and Portuguese, from 2006 to October 18, 2017 was done. Random-effects meta-analysis was used to assess the frequency of biliary, alcoholic and idiopathic AP worldwide and to perform the analysis of 6 subgroups (hospital discharge coded diagnosis, individual patient chart review, studies from US, Latin America, Europe and studies from Asia).

Results: Forty-six studies were included representing 2.341.007 cases of PA in 36 countries. The overall estimate for ABP was 41.6% (95% CI 39.2 to 44.1), followed by AAP with 20.5% (95% CI 16.6 to 24 6) and IAP with 18.3% (95% CI 15.1 - 21.7). In studies with hospital discharge coded diagnosis IAP was the most frequent with 37.9% (95% CI 35.1 to 40.8). In studies with individual patient chart review PAB

was more frequent with 46% (95% CI 42.3 to 49.8). In US studies IAP was the most frequent etiology with 34.7% (95% CI 32.3 to 37.2). In Latin America PAB was estimated 68.5% of the cases (95% CI 57.8 to 78.3). In Europe, Asia and one Australian study, the most frequent cause was the ABP in 41.3% (95% CI 37.9 to 44.7), 42% (95% CI 28.8 to 55.8) and 40% (95% CI 36.8 to 43.2) of the cases respectively. One study from South Africa had AAP in 70.2% (95% CI 64.5 to 75.4) of the cases.

Conclusion: Gallstones are the main etiology of AP globally, twice as frequent as the second one. Latin America has a frequency for ABP much higher than the rest of the world. Large population studies using coded diagnoses and American studies show high rates IAP. The importance of the etiological diagnosis resides in treating the cause in order to prevent recurrence.

Key words (4-8): Acute Pancreatitis; Etiology; Biliary Pancreatitis; Systematic Review; Meta-analysis

6 Introdução

A pancreatite aguda (PA) é uma inflamação aguda com alterações morfológicas locais e sistêmicas. Está associada a elevada morbidade, cerca de 25%, e a mortalidade geral situa-se entre 2 a 8%. As três etiologias mais frequentes são biliar em 30-40% dos casos, alcoólica também 30-40% dos casos e idiopática com 20-30%¹⁻⁴. Apesar disso, em nossa casuística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observamos uma frequência muito maior de pancreatite aguda biliar (PAB) responsável por 77% dos casos e menor de pancreatite aguda alcoólica (PAA), responsável por apenas 8% dos casos.⁵ Outras causas de pancreatite incluem hipertrigliceridemia, hipercalcemia, trauma, fármacos, procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, como colângiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), neoplasias, doenças infecciosas, autoimunes e causas genéticas.

O avanço e a maior disponibilidade de métodos diagnósticos como ultrassonografia endoscópica (USE) e a colângiorressonância nuclear magnética (CRNM), capaz de diagnosticar micro cálculos ou barro biliar não visualizados pela ecografia abdominal e o crescente entendimento de causas raras de pancreatite como genéticas e autoimunes tem levado à redução dos casos classificados como idiopáticos.

O objetivo deste trabalho, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais publicados entre 2006 e 2017, é atualizar as frequências das etiologias de pancreatite de forma global e regional, uma vez que o conhecimento da epidemiologia da doença auxilia no diagnóstico etiológico, questão fundamental no manejo da doença e na prevenção da recorrência.

7 Revisão da Literatura

7.1 Epidemiologia

A PA é a doença mais frequente do pâncreas⁶. O risco de desenvolver PA aumenta progressivamente com a idade⁷ e proporções iguais de homens e mulheres desenvolvem PA, sendo que PAB é mais comum em mulheres e a PAA em homens. É estimado um crescimento de 30% na incidência de PA na última década⁸⁻¹⁰. Apesar de o consumo de álcool explicar esse aumento em alguns países¹¹, nos Estados Unidos, por exemplo, o consumo de álcool vem reduzindo^{12,13}. Provavelmente o aumento da incidência seja secundário ao diagnóstico mais frequente, com dosagem rotineira de amilase na avaliação de pacientes com dor abdominal na emergência¹⁴, e à colelitíase, também em elevação, tendo em vista a epidemia de obesidade e o envelhecimento da população^{3,15}.

7.2 Fisiologia do Pâncreas Exócrino

A função do pâncreas exócrino é a de produzir enzimas digestivas que clivam as proteínas (tripsina, quimotripsina), os lipídeos (lipase) e os carboidratos (amilase) do bolo alimentar. Além dessas enzimas, são excretadas a fosfolipase A2 (que transforma a lecitina da bile em lisolecitina), as elastases e as ribonucleases. A amilase e a lipase são liberadas na sua forma ativa, e as enzimas proteolíticas – armazenadas em grânulos de zimogênio intracelular – são liberadas no sistema ductal como pró-enzimas e ativadas no duodeno pelas enteroquinases.

Os principais mecanismos que impedem a autodigestão pancreática são o armazenamento de enzimas proteolíticas em grânulos de zimogênio em vez de

livres no citoplasma, a secreção em formas inativas e as enzimas antiproteolíticas contidas no parênquima pancreático.¹⁶

7.3 Patogênese da PA

A PA é um processo dependente da ativação precoce dos grânulos de zimogênio inertes em enzimas digestivas ativas, levando à autodigestão do parênquima pancreático. Além da ação no parênquima pancreático, as enzimas ativadas penetram na corrente sanguínea e são distribuídas aos outros tecidos¹⁷.

A obstrução do ducto pancreático, independente do mecanismo, leva ao bloqueio das secreções pancreáticas, impedindo a exocitose dos grânulos de zimogênio que coalescem com lisossomos intracelulares e formam vacúolos autofágicos contendo uma mistura de enzimas lisossomais e digestivas. A primeira enzima a ser ativada é a tripsina e, a partir dela, a quimotripsina, a elastase, a lipase e a fosfolipase. A ativação da tripsina é consequência da ação da enzima lisossomal catepsina B que pode converter o tripsinogênio em tripsina, iniciando a ativação da cascata de enzimas digestivas que causa a autodigestão do parênquima pancreático e peripancreático. Estudos demonstram uma disfunção lisossomal e desbalanço entre isoforma catepsina B ativadora de tripsinogênio e a isoforma catepsina L degradadora de tripsina na PA.¹⁸ O dano à célula acinar, secundário aos processos autodigestivos, estimula a resposta inflamatória com infiltração de neutrófilos e macrófagos e liberação de fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1, 6 e 8 no parênquima pancreático, provocando alterações como edema e, conforme a extensão, hemorragia e necrose no parênquima e na sua periferia. Em consequência ao dano tissular, as células acinares liberam substâncias quimiotáticas de leucócitos, formam radicais livres e ativam o sistema do complemento (C3a e C5a). Paralelamente, a interleucina 1, 6 e 8 (IL α 1, IL α 6 e IL α 8),

o fator de necrose tumoral (TNF- α), o óxido nítrico e o fator ativador de plaquetas (PAF) causam citotoxicidade, instabilidade vascular, ativação de proteases sistêmicas e amplificação da resposta imunoinflamatória (síndrome da resposta inflamatória sistêmica), que pode resultar em falências orgânicas.¹⁹

O álcool exerce um efeito direto nos ductos pancreáticos menores e nas próprias células acinares. Ele predispõe a precipitação das secreções pancreáticas e a formação de plugs proteicos dentro dos ductos pancreáticos²⁰, aumenta a quantidade de enzimas digestivas e lisossomais dentro da célula acinar e desestabiliza as organelas que contém essas enzimas,²¹ facilitando a ativação intracelular prematura das enzimas digestivas. Álcool também exerce efeito tóxico nas células estreladas pancreáticas que são ativadas, seus metabólitos e o estresse oxidativo gerado sintetizam citocinas que contribuem para o processo inflamatório.²²

O etapa final da patogênese é a ativação de moléculas e caminhos sinalizadores na célula acinar pelos agentes estressores sendo a sinalização do cálcio intracelular o mecanismo final comum da injúria à célula acinar.²³

7.4 Etiologias

7.4.1 Biliar

É a causa mais comum de pancreatite, estudos americanos e europeus demonstram uma frequência em torno de 35-40%^{2,3} e na casuística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre corresponde a 77% dos casos⁵. São fatores de risco independentes para o diagnóstico de PAB: sexo feminino, idade acima de 58 anos, e alanina amino transferase (ALT) acima de 150 U/L²⁴.

A bile é composta por sais biliares, pigmentos biliares, colesterol, fosfolipídeos, eletrólitos e água. Cerca de 75% da bile produzida pelo fígado é

excretada no intestino através da papila de Vater, no duodeno. O restante é armazenado na vesícula onde ocorre absorção de água e eletrólitos, concentrando a bile. A colelitíase se desenvolve quando a bile se torna supersaturada, com desbalanço na proporção de ácidos biliares ou colesterol levando à sua precipitação na forma de microcristais²⁵.

A prevalência de colelitíase é de cerca de 10% da população adulta mundial, porém geografia e etnicidade são fatores importantes na prevalência do cálculo biliar. Populações nativas norte americanas reportam taxas de colelitíase em 64% das mulheres e 29,5% dos homens. Populações aborígenes na América do Sul também apresentam altas taxas de colelitíase em até 49,4% das mulheres e 12,6% dos homens. Americanos de origem Mexicana apresentam uma prevalência maior de colelitíase comparados com Americanos Brancos que possuem colelitíase em 16,6% das mulheres e 8,6% dos homens. Prevalências intermediárias aparecem na Ásia e Americanos Pretos (13,9% das mulheres e 5,3% dos homens). As frequências mais baixas aparecem na África Preta sub-Sahariana com menos de 5% da população com colelitíase.²⁶ Outros fatores de risco para formação do cálculo biliar incluem sexo feminino, história familiar, obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus, dislipidemia, atividade física reduzida, perda de peso acelerada, medicamentos como ceftriaxona, octreotide, diuréticos tiazídicos, hormônios femininos, dieta rica em carboidratos, ácidos graxos e colesterol, utilização de nutrição parenteral total e doenças como doença de Crohn e cirrose. Apesar da colelitíase ser uma condição comum, apenas 3 a 7% dos pacientes com colelitíase irão desenvolver PAB²⁷.

A PAB é causada pela migração de cálculos da vesícula biliar para o colédoco ou por coledocolitíase residual e foi comprovada por Acosta e Ledesma²⁸, que tamisaram as fezes dos pacientes com suspeita de PAB, encontrando-os em 94% dos casos. Atualmente, postulam-se três mecanismos de ativação da PAB¹⁶:

Refluxo duodenopancreático: a coledocolitíase causa dor abdominal e vômitos com conseqüente aumento da pressão intra-abdominal e no duodeno, o que acarreta refluxo do suco duodenal para o ducto de Wirsung.

Refluxo biliopancreático: um canal comum longo, de no mínimo 5 mm, propiciaria o refluxo biliar e o aumento da pressão intraductal no ducto de Wirsung, causando dano às células acinares e ativação de proteases.²⁹

Obstrução direta por cálculo biliar do ducto de Wirsung.³⁰

O diagnóstico de PAB é feito através de exames laboratoriais e de imagem. Uma metanálise³¹ demonstrou que um aumento de ALT de pelo menos 3x ou mais no início do quadro (até 48h), tem um valor preditivo positivo para o diagnóstico de PAB em 95% dos casos. A aspartato aminotransferase (AST) apresenta comportamento semelhante, no entanto a bilirrubina total e a fosfatase alcalina não auxiliaram no diagnóstico.

A ecografia de abdome é o principal exame de imagem solicitado na avaliação da litíase biliar e deve ser solicitado em todos os pacientes com PA. Possui uma sensibilidade e especificidade de 95 e 99% na detecção de cálculos maiores do que 3mm³². Nos casos onde permanece a suspeita de PAB ou nos que outras causas para PA foram excluídas, a ultrassonografia endoscópica, que apresenta maior sensibilidade para diagnóstico de microcálculos (menores do que 5mm), pode ser solicitada. Estudo demonstrou que 2/3 dos pacientes previamente diagnosticados como idiopáticos tiveram etiologia biliar confirmada após ultrassonografia endoscópica.^{33,34}

7.4.2 Alcoólica

É considerada a segunda causa mais comum de PA. Existem evidências de uma relação dose-resposta entre os níveis de consumo de álcool e o risco de PA³⁵, sendo necessário o consumo de álcool prolongado, numa quantidade de 4 a 5 doses

diárias por um período superior à 5 anos^{36,37}. Episódios de consumo excessivo de álcool isolados não demonstraram aumentar o risco de pancreatite³⁸. A correlação entre o consumo de álcool e a incidência de pancreatite aguda alcoólica, no entanto, nem sempre é consistente nas diferentes populações^{3,4,8,12}. Algumas evidências demonstram que o tipo de bebida poderia acarretar um risco diferente, sugerindo um efeito causal pelo consumo de bebidas destiladas, mas não em relação ao consumo de vinho^{39,40}. O risco de PAA é maior em homens do que mulheres, talvez refletindo diferenças no consumo ou diferenças genéticas⁴¹. Mesmo em pacientes com consumo abusivo e prolongado de álcool, apenas 2-3% apresentarão PAA⁴².

7.4.3 Procedimentos Cirúrgicos e Endoscópicos

Manipulações cirúrgicas no abdome superior como gastrectomias, ulcerorrafias duodenais, papiloplastias ou biópsias pancreáticas podem causar PA por trauma direto do parênquima pancreático ou pelo edema causado na região da papila após a manipulação, levando ao aumento da pressão intraductal.

Enteroscopias com balão único e com duplo-balão estão associadas à hiperamilasemia em até 17% dos procedimentos, porém a ocorrência de pancreatite não ultrapassa 1%⁴³.

Pancreatite aguda é a complicação mais frequente após colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER). Os fatores de risco para sua ocorrência incluem sexo feminino, presença de divertículo periampular, tempo de canulação superior a 10 minutos e papiloesfincterotomia da papila maior. A hiperamilasemia ocorre em 35 a 70% dos pacientes submetidos à CPER⁴⁴ e a PA em 3,5% dos pacientes.⁴⁵ Procedimentos de manometria do esfíncter de Oddi estão associados à PA em 25% dos casos.⁴⁶ A utilização rotineira de 100mg de indometacina ou diclofenaco via retal, imediatamente antes ou após CPER, está indicada de rotina e reduz significativamente o risco desta complicação^{45,47}.

7.4.4 Hipertrigliceridemia

O mecanismo pelo qual a hipertrigliceridemia causa pancreatite ainda é incerto⁴⁸. Geralmente acontece em pacientes com alterações genéticas do metabolismo das lipoproteínas, como hipertrigliceridemia familiar e hiperlipidemia combinada familiar que estão associadas a elevação do triglicérido sérico e que apresentam algum fator de risco secundário como diabetes não controlada, alcoolismo, utilização de medicações ou durante a gestação. A elevação de triglicéridos (TG) acima de 1000 mg/dl em pacientes com PA é considerada diagnóstica, já a elevação acima de 500 mg/dl é considerada suspeita na ausência de outros fatores identificados⁴⁹. Apesar de níveis elevados de TG (>1000 mg/dl) estarem associados a PA, um estudo populacional demonstrou que após controlados fatores demográficos e de hábitos de vida, pacientes com elevações mais modestas de TG apresentavam risco aumentado para PA⁵⁰. Pacientes com síndrome de quilomicronemia, uma alteração genética rara do metabolismo das lipoproteínas, podem apresentar PA espontaneamente, na ausência de fatores de risco secundários⁵¹⁻⁵³.

O risco de paciente com hipertrigliceridemia severa (> 1000 mg/dl) desenvolver PA ao longo da vida é de 5%, no entanto, em pacientes com valores acima de 2000 mg/dl o risco chega a 20%⁵².

7.4.5 Causas Genéticas

A Pancreatite hereditária ou PA familiar é uma doença autossômica dominante com uma penetrância de 80%. Nesses pacientes, uma mutação no gene codificador tripsinogênio catiônico (PRSS1) resulta na formação de tripsina ativa que é resistente à degradação⁵⁴. A história familiar é marcadamente positiva e a maioria

dos pacientes desenvolvem sintomas precocemente, antes dos 20 anos. Está associada a risco aumentado para neoplasia pancreática de 40 a 55%^{55,56}.

Outras mutações incluem mutação no gene da fibrose cística (CFTR) que está associado à pancreatite hereditária de padrão autossômico recessivo além de risco aumentado para rinosinusite e infertilidade masculina⁵⁷, mutação no gene inibidor de proteína serase Kazal-tipo 1 (SPINK1)⁵⁸, que apresenta uma baixa penetrância porém pode agir como um facilitador e reduzir o limiar para pancreatite por outras causas e mutações no gene da quimiotripsina C (CTRC) que predispõem à pancreatite reduzindo a atividade protetora de degradação da tripsina⁵⁹.

O diagnóstico é realizado através de sequenciamento dos genes PRSS1, CFTR, SPINK 1 e CTRC.

7.4.6 Pancreatite Autoimune

Pancreatite autoimune pode ser uma causa rara de pancreatite aguda (<1%), sua apresentação usual é perda de peso, icterícia e aumento das dimensões pancreáticas e deve-se sempre fazer diagnóstico diferencial com malignidade. Existem 2 tipos de pancreatite autoimune. A do tipo 1 geralmente se apresenta com icterícia, está relacionada ao aumento de imunoglobulina G4 (IgG4) e tem uma apresentação sistêmica atingindo pâncreas, retroperitônio, mediastino, glândulas salivares ou rins. O IgG4 está elevado com ou sem a elevação da imunoglobulina G total⁶⁰. A do tipo 2 pode se apresentar como pancreatite aguda em pacientes jovens, não está relacionada ao aumento de IgG4, está associada à doença inflamatória intestinal e costuma afetar somente o pâncreas.⁶¹ Na pancreatite autoimune, ao exame de imagem pode apresentar 2 padrões: difuso ou focal. No difuso, o pâncreas aparece aumentado difusamente com presença de cápsula ou halo e ducto fino e irregular e no focal apenas uma porção do pâncreas está afetada, geralmente a cabeça, sendo importante o diagnóstico diferencial com neoplasia⁶².

7.4.7 Medicamentosa

Fármacos parecem ser responsáveis por menos de 5% dos casos de PA⁶³. Diversos mecanismos causadores são propostos como reações imunológicas, efeito tóxico direto, acumulação de metabólito tóxico, isquemia, trombose intravascular e aumento da viscosidade do suco pancreático⁶⁴.

As drogas relacionadas à PA são classificadas em 5 categorias⁶⁵:

- Classe Ia: drogas que possuem relato de caso confirmando recorrência da pancreatite após reintrodução da droga, excluídas outras causas de pancreatite. Ex.: mesalazina, codeína, enalapril, isoniazida, metronidazol, pravastatina, simvastatina, sulfametoxazol, tetraciclina, ácido valpróico.

- Classe Ib: drogas que possuem relato de caso confirmando recorrência da pancreatite após reintrodução da droga, porém não foram excluídas outras causas de pancreatite. Ex.: metildopa, amiodarona, azatioprina, clomifeno, dapsona, furosemida, hidrocortisona, losartana, omeprazol, pentamidina.

- Classe II: drogas que apresentam um período de latência consistente (entre o início da droga e o desenvolvimento da pancreatite) em 75% ou mais dos casos reportados. Ex.: paracetamol, tamoxifeno, valproato, eritromicina.

- Classe III: drogas que tiveram 2 ou mais relatos de caso publicados, porém sem reintrodução da droga nem período de latência consistente. Ex.: alendronato, captopril, carbamazepina, ceftriaxona, cimetidina, claritromicina.

- Classe IV: similar à classe III, porém apenas 1 relato de caso publicado. Ex.: ampicilina, diclofenaco, ergotamina.

7.4.8 Hipercalcemia

A Hipercalcemia é considerada uma causa rara de pancreatite, o mecanismo fisiopatológico proposto seria a deposição de cálcio no ducto pancreático com a ativação pelo cálcio do tripsinogênio no parênquima pancreático⁶⁶. No entanto, estudos têm demonstrado uma frequência similar de pancreatite entre pacientes com hiperparatireoidismo primário e os controles.^{67,68} Recentemente, estudos demonstraram variantes genéticas em pacientes com hiperparatireoidismo que apresentaram pancreatite, principalmente associação com mutações no gene CFTR e no gene SPINK1.^{69,70}

7.4.9 Pâncreas Divisum

Pâncreas divisum é uma variante anatômica comum, onde a fusão embriológica do pâncreas ventral e dorsal não ocorre, fazendo com que existam dois canais de drenagem pancreática. Estudos demonstraram que o pâncreas divisum isoladamente não causa pancreatite, mas está associado a mutações no gene CFTR em 47% e no gene SPINK1 em 16%, sugerindo um efeito cumulativo.^{71,72}

7.4.10 Infeciosas

Diversos microrganismos como vírus, bactérias, fungos e parasitas podem causar PA. Das causas infecciosas, os vírus são os patógenos mais comuns, entre os que estão associados com PA estão vírus Coxsackie, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), Herpes Simplex vírus, vírus da varicela zoster, entre outros. Dentre os vírus da hepatite, o vírus da hepatite B é o que está mais frequentemente associado à pancreatite, tipicamente ocorrendo em pacientes durante a imunossupressão após transplante. Pacientes com HIV tem uma incidência de PA de 40% maior do que a população. A PA pode ser causada por

efeito direto do vírus ou, mais frequentemente, como consequência da terapia antirretroviral que induzem hipertrigliceridemia e então causam PA⁷³.

Ascaris lumbricoides é o parasita mais comum implicado na PA que acontece pela obstrução do ducto pancreático pelo parasita. Outros parasitas associados à PA são *Clonorchis sinensis*, *Plasmodium falciparum*, *Taenia* sp., *Fasciola hepática* entre outros⁷⁴.

7.4.11 Trauma

Deve ser suspeitada em pacientes com história recente de trauma abdominal fechado ou penetrante. O pâncreas dificilmente é atingido, em função de sua localização retroperitoneal, porém, em traumas abdominais fechados de grande energia, é possível a contusão do parênquima pancreático e inclusive a sua transecção, especialmente no ponto onde cruza a coluna vertebral.

7.4.12 Vascular

A isquemia pancreática também pode ser um mecanismo de pancreatite aguda⁷⁵. Pode ser secundária à vasculites, como lúpus eritematoso sistêmico⁷⁶ e poliarterite nodosa, ateroembolismo (geralmente associados à procedimentos de cateterismo vascular)⁷⁷, hipotensão prolongada e choque hipovolêmico⁷⁸.

7.4.13 Neoplasia Pancreática

Pode causar PA por efeito obstrutivo ductal. Deve ser sempre suspeitada em pacientes com mais de 40 anos, sintomas constitucionais, alterações focais pancreáticas ou pacientes onde não foi possível identificar a etiologia da pancreatite, classificados como idiopáticos (PAI). Nestes pacientes, dosagem de antígeno

carboidrato 19-9 (CA 19-9) e tomografia computadorizada ou ressonância nuclear de abdome devem ser solicitados.

7.4.14 Outras Causas

Pacientes com doença celíaca apresentam um risco 3x aumentado de pancreatite⁴⁰, nestes casos, a inflamação duodenal e a estenose papilar parecem ser responsáveis pelo mecanismo da doença⁷⁹.

Disfunção no esfíncter de Oddi é considerada uma possível causa de pancreatite. Em ensaio clínico randomizado⁸⁰ incluindo pacientes com pancreatite idiopática recorrente e manometria com disfunção esfíncteriana que foram alocados para tratamento com esfíncterotomia biliar ou esfíncterotomia biliar e pancreática, apresentaram taxas de recorrência após tratamento de 48,5% e 47,2% respectivamente (IC 95%, - 22.3 a 24.9; P 1.0). Apesar do tratamento ter apresentado resposta semelhante, a presença de manometria com disfunção esfíncteriana foi fator de risco independente para PAR.

7.5 Avaliação da Etiologia

A avaliação inicial da etiologia da pancreatite deve começar com anamnese detalhada considerando episódios prévios de PA, história de litíase biliar, consumo de álcool, drogas, procedimentos invasivos recentes, hiperlipidemia conhecida, história familiar de PA, exame físico, exames laboratoriais incluindo enzimas hepáticas, cálcio e triglicerídeos e ultrassonografia abdominal.

Nos pacientes considerados idiopáticos, a ultrassonografia endoscópica é recomendada como primeira medida na pesquisa de microlitíase, neoplasia e pancreatite crônica. Caso negativa, recomenda-se realização de colangiorressonância nuclear magnética com estímulo de secretina para identificar

alterações morfológicas raras. Tomografia computadorizada do abdome também deve ser realizada. Caso a etiologia permaneça sem identificação, especialmente após um segundo episódio idiopático, aconselhamento genético deve ser considerado⁸¹.

Em casos de episódio único de PA indeterminada em pacientes jovens (< 35 anos) e PA indeterminada recorrente, um estudo demonstrou a presença de variantes patológicas nos genes CFTR, PRSS1, SPINK1 e CTSC em 47,8% dos casos. Neste grupo de pacientes, a testagem genética precoce deve ser realizada. Em pacientes com mutação do gene CFTR, deve-se considerar rastreio para fibrose cística com teste do suor⁸².

Quando a pancreatite autoimune é suspeitada após exame de imagem inicial, deve-se considerar a presença de outra etiologia identificada que possa ser responsável pelo quadro. Em caso negativo, tentar identificar qual subtipo provável, se do tipo 1 ou 2, de acordo com a presença de envolvimento de outros órgãos, nível sérico de IgG4 e presença de doença inflamatória intestinal concomitante. Em casos onde o diagnóstico do subtipo não é claro, deve-se realizar biópsia com agulha fina para excluir malignidade. O teste terapêutico com corticosteróides só deve ser realizado após excluída essa possibilidade.⁶¹

7.6 Recorrência

Em estudo com duração de 20 anos, a pancreatite aguda recorrente (PAR) ocorreu em 16,5% dos pacientes. A taxa de recorrência anual foi de 5,3%, 1,5%, 0,6% e 1,9% respectivamente para pacientes com PA por álcool, biliar, idiopática e hipertrigliceridemia⁸³. A importância da determinação da etiologia reside no tratamento do fator causal com o objetivo de evitar novos episódios da doença.

Novos episódios de PAB podem ser evitados com a realização de colecistectomia assim que possível, de preferência na mesma internação. Em

metanálise⁸⁴ avaliando a segurança da colecistectomia após episódio de PAB leve demonstrou que pacientes submetidos à colecistectomia intervalada (após 40 dias) foram readmitidos ao hospital em 18% dos casos por eventos biliares, sendo PA em 45%, colecistite aguda em 18% e cólica biliar em 37%. Pacientes submetidos à colecistectomia na mesma internação não apresentaram nenhum episódio de recorrência.

Pacientes com PAA devem ser encaminhados para acompanhamento continuado fora do ambiente hospitalar com objetivo de abstenção alcoólica. Um ensaio randomizado controlado demonstrou que o risco de recorrência após o primeiro episódio de PAA reduziu significativamente após seguimento com aconselhamento contra o consumo de álcool.⁸⁵

Pacientes com PA por hipertrigliceridemia devem ser orientados quanto a modificações no estilo de vida direcionadas à perda de peso, limitação de consumo de gorduras e carboidratos simples, abstenção alcoólica e controle de fatores de risco secundários como controle do diabetes. Os fibratos são as drogas de primeira linha para tratar a hipertrigliceridemia⁵².

Pacientes com causas genéticas devem cessar tabagismo e consumo de álcool para prevenir progressão para pancreatite crônica e reduzir risco de neoplasia. A identificação da mutação também pode ajudar a selecionar pacientes candidatos a terapias alvo em investigação, como moduladores do CFTR e bloqueadores do canal de cálcio para mutações do PRSS1 ainda em estudo mas com potencial de tratar sintomas e prevenir progressão da doença^{86,87}.

Corticosteroides são a primeira linha de tratamento para pacientes com pancreatite autoimune ativa apresentando uma taxa de resposta superior a 95%. Após a terapia de remissão, por 4 semanas, nova avaliação por imagem deve ser feita para acompanhar resposta. Terapia de manutenção pode ser considerada em pacientes do tipo 1 que apresentam alto risco de recorrência como acometimento do trato biliar proximal, aumento difuso do pâncreas, níveis persistentemente

aumentados de IgG4 após uso de corticóides, remissão radiográfica tardia e doença envolvendo 2 ou mais órgãos. Pacientes do tipo 2 apresentam baixo risco de recorrência e em geral não apresentam indicação para terapia de manutenção^{61,88}.

8 Objetivos

8.1 Objetivo Primário

Estimar a frequência global de pancreatite aguda biliar, pancreatite aguda alcoólica e pancreatite aguda idiopática nos estudos observacionais de 2006 a 2017.

8.2 Objetivo Secundário

Comparar as frequências de pancreatite aguda biliar, pancreatite aguda alcoólica e pancreatite aguda idiopática conforme o método de coleta dos dados: retrospectiva, prospectiva ou baseada em códigos de doenças relatado na alta hospitalar. .

Comparar as frequências de pancreatite aguda biliar, pancreatite aguda alcoólica e pancreatite aguda idiopática de acordo com região geográfica da população dos estudos.

9 Referências

1. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):649–56.
2. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):2022–44.
3. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006 Nov;33(4):323–30.
4. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017 Mar;17(2):155–65.
5. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS, Wendt LR, Bersch VP, Rohde L. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg*. 2001 Jul;86(3):158–61.
6. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, 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 Sep;1(1):45–55.
7. Yadav D, O’Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1096–103.
8. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):45–63.
9. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
10. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):409–14.
11. O’Farrell A, Allwright S, Toomey D, Bedford D, Conlon K. Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population, 1997–2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis? *J Public Health*. 2007 Dec;29(4):398–404.
12. World Health Organization. *Global Status Report on Alcohol and Health*, 2014. World Health Organization; 2014. 376 p.
13. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252–61.

14. Yadav D, Ng B, Saul M, Kennard ED. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):383–9.
15. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1972–81.
16. Osvaldt AB, Mossmann DF, Zilio MB, Rohde L. Pancreatite Aguda. In: Osvaldt AB RL, editor. *Rotinas em Cirurgia do Aparelho Digestivo*. Artmed; 2018. p. 523–34.
17. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 28;15(12):1427–30.
18. Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, Shalbueva N, Jia W, Gukovskaya AS. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27 Suppl 2:27–32.
19. Dawra R, Sah RP, Dudeja V, Rishi L, Talukdar R, Garg P, et al. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011 Dec;141(6):2210–7.e2.
20. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;25(12):1816–26.
21. Apte MV, Wilson JS, Korsten MA, McCaughan GW, Haber PS, Pirola RC. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*. 1995 Feb;36(2):287–93.
22. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):85–96.
23. Sutton R, Petersen OH, Pandol SJ. Pancreatitis and calcium signalling: report of an international workshop. *Pancreas*. 2008 May;36(4):e1–14.
24. Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thévenot T, Frossard JL, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatol*. 2005 Jun 28;5(4-5):450–6.
25. Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P, Gallo L, Masoero G, Pera A, et al. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis. *Gut*. 2001 May;48(5):702–6.
26. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):981–96.
27. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012 Apr;6(2):172–87.
28. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1974 Feb 28;290(9):484–7.
29. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Trans Assoc Am Physicians*. 1901;1:314.
30. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993 Mar 1;104(3):853–61.

31. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994 Oct;89(10):1863–6.
32. Strasberg SM. Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. *N Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2804–11.
33. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):705–9.
34. Somani P, Sunkara T, Sharma M. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017 Oct 14;23(38):6952–61.
35. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine.* 2015 Dec;2(12):1996–2002.
36. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;9(3):266–73; quiz e27.
37. Kristiansen L, Grønbaek M, Becker U, Tolstrup JS. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008 Oct 15;168(8):932–7.
38. Phillip V, Huber W, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;9(11):995–1000.e3.
39. Schmidt DN. Apparent risk factors for chronic and acute pancreatitis in Stockholm county. *Int J Pancreatol.* 1991 Jan 1;8(1):45.
40. Sadr Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1609–16.
41. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* 2012 Dec;44(12):1349–54.
42. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the Risk of Alcoholic Pancreatitis in Heavy Drinkers? *Pancreas.* 2002 Nov;25(4):411.
43. Aktas H, de Ridder L, Haringsma J, Kuipers EJ, Mensink PB. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy.* 2010 May;42(5):365–8.
44. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996 Apr;6(2):379–407.
45. Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy.* 2014 Sep;46(9):799–815.
46. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc.* 2012 Sep;45(3):305–12.

47. Hou Y-C, Hu Q, Huang J, Fang J-Y, Xiong H. Efficacy and safety of rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Apr 25;7:46650.
48. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990 Dec;19(4):783–91.
49. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2(6):565–73.
50. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatology*. 2012 Jul;12(4):317–24.
51. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jan;36(1):54–62.
52. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):195–203.
53. Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas*. 2006 Mar;32(2):215–9.
54. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996 Oct;14(2):141–5.
55. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Mar;2(3):252–61.
56. Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):111–9.
57. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet*. 2014 Jul;10(7):e1004376.
58. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1292–302.
59. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):78–82.
60. Sah RP, Pannala R, Chari ST, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;8(1):91–6.
61. Hart PA, Krishna SG, Okazaki K. Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Dec;15(4):538–47.

62. Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics*. 2015 Oct 16;35(7):2007–25.
63. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Apr;14(2):131–8.
64. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015 Spring;15(1):45–51.
65. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;5(6):648–61; quiz 644.
66. Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):239–46.
67. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2115–8.
68. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*. 1980 Jan 18;243(3):246–7.
69. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):368–74.
70. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for “protective” (PRSS2) and “destructive” (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011 Jan;119(1):26–9.
71. DiMugno MJ, Dimugno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):318–20.
72. Bertin C, Pelletier A-L, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):311–7.
73. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017 Jun;10(3):153–8.
74. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996 Nov;13(4):356–71.
75. Tomaszewska R, Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Stachura J. Morphological changes and morphological-functional correlations in acute experimental ischemia/reperfusion pancreatitis in rats. *Pol J Pathol*. 2000;51(4):179–84.
76. Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016 Oct;36(10):1413–9.
77. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci*. 1996 Sep;41(9):1819–22.

78. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg.* 1978 Aug;188(2):197–201.
79. Patel RS, Johlin FC Jr, Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec;50(6):823–7.
80. Côté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, Fogel E, Lehman G, McHenry L, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012 Dec;143(6):1502–9.e1.
81. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013 Jul;13(4 Suppl 2):e1–15.
82. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM, et al. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1320–9.
83. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009 Nov;104(11):2797–805; quiz 2806.
84. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):860–6.
85. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2009 Mar;136(3):848–55.
86. Morinville VD, Lowe ME, Elinoff BD, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis amlodipine trial: a pilot study of a calcium-channel blocker in hereditary pancreatitis. *Pancreas.* 2007 Nov;35(4):308–12.
87. Rowe SM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Jul 1;3(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009761>
88. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2017 Jan;17(1):1–6.

10 Worldwide Assessment of the Aetiology of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Recent Studies

Mariana B. Zilio¹, Tatiana F. Eyff², André L. F. Azeredo-Da-Silva³, Vivian P. Bersch⁴, Alessandro B. Osvaldt⁵

¹Digestive Surgeon, Hospital Moinhos de Vento Pancreas Group, Porto Alegre Brazil; Postgraduate Program in Surgical Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

²Digestive Surgeon, Hospital Moinhos de Vento Pancreas Group, Porto Alegre Brazil;

³Medical Epidemiologist and Internist, Internal Medicine Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA); Health Economics Specialist, HTAnalyze Consulting; Health Research Educator, EBM Academy.

⁴Surgeon in the Group of Pancreas and Biliary Tract, Digestive Surgery Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Digestive Surgeon, Hospital Moinhos de Vento Pancreas Group, Porto Alegre Brazil;

⁵Head of the Group of Pancreas and Biliary Tract, Digestive Surgery Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Digestive Surgeon, Hospital Moinhos de Vento Pancreas Group, Porto Alegre Brazil; Full Professor, Department of Surgery, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

10.1 Abstract

Background & Aims: Gallstones and alcohol are currently the most frequent aetiologies of acute pancreatitis (AP); however, their frequencies vary greatly among populations.

Methods: A systematic review and meta-analysis of observational studies with no language restrictions that were published from January 2006 to October 2017 was performed to provide a global picture regarding the aetiology of AP. The studies provided objective criteria in establishing the diagnosis and aetiology of AP and quantitative reports for at least biliary and alcoholic causes. A random-effects meta-analysis was used to assess the frequency of biliary, alcoholic and idiopathic AP (IAP) worldwide and to perform 6 subgroup analyses: 2 compared diagnostic methods for AP aetiology (hospital discharge coded diagnosis x individual patient chart review), and the other 4 compared geographic regions (the US, Latin America, Europe and Asia).

Results: Forty-six studies representing 2,341,007 cases of AP in 36 countries were included. The global estimate for acute biliary pancreatitis (ABP) was 41.6% (95% CI 39.2 – 44.1), followed by alcoholic AP (AAP) at 20.5% (95% CI 16.6 – 24.6) and IAP at 18.3% (95% CI 15.1 – 21.7). In studies with discharge code diagnoses and in those from the US, IAP was the most frequent aetiology. ABP was much more frequent in Latin America than in other regions.

Conclusions: Gallstones represent the main aetiology of AP globally, and this aetiology is twice as frequent as the second most common aetiology.

Registration: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42016029361.

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory condition that is associated with the autodigestive injury of the pancreas, which leads to a systemic inflammatory cascade. Its mild form is associated with a mortality rate of less than 2%; however, severe cases reach a rate of 30%.¹ Data from the Global Burden of Disease Study revealed a global incidence for pancreatitis of 5,210,000 cases in 2016, representing a 29.9% increase compared to the incidence in 2006.²

Gallstones and alcohol are the most frequent aetiologies of AP, and although their frequencies are similar, they vary greatly among populations.³⁻⁵ Other causes include trauma, drugs, infections, hyperlipidaemia, hypercalcemia, HIV, neoplasms and idiopathies (no other cause diagnosed).

To the best of our knowledge, no study has assessed the aetiology of AP globally. In 2006, Yadav and Lowenfels published a systematic review⁵ on the epidemiology of the first attack of AP without date restrictions for the search; however, only European studies were eligible for inclusion. In 2017, Roberts et al.³ published a systematic review of the incidence and aetiology of AP across Europe. These previously published systematic reviews on AP aetiology are region specific, and none of them provide a worldwide representation of AP causation. The objective of this study was to provide a global picture regarding the aetiology of AP, based on the latest understanding of and developments in the diagnosis, aetiology and management of the disease that have developed over the past decade.

Methods

Protocol and Registration

This systematic review and meta-analysis was performed following the recommendations of the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group⁶ and was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42016029361..

Search Strategy and Study Selection

We searched MEDLINE, EMBASE, and Lilacs for publications from January 1, 2006 to October 18, 2017 and supplemented electronic searches with manual searches of the reference lists of key articles from Google Scholar and abstracts presented in the Digestive Disease Week and United European Gastroenterology Week since 2006. We developed a search strategy in collaboration with a medical epidemiologist. The search strategy used comprehensive strings of words with variations of the terms “pancreatitis” (“pancreatitis” OR “acute pancreatitis” OR “pancreatic inflammation” OR “pancreas inflammatory”) in combination with terms referring to disease frequency and aetiology (AND “incidence” OR “prevalence” OR “epidemiology” OR “etiology” OR “aetiology” OR “mortality”).

To be included in this review, studies had to meet all of the following criteria: (1) observational studies with human subjects, (2) the use of objective criteria to establish the diagnosis and aetiology of AP and (3) the provision of quantitative reports for at least biliary and alcoholic AP (AAP). We did not include studies that selected only one subgroup of patients with AP (e.g., that excluded patients with diabetes or hypertension), studies with more than 30% of missing data and studies that included the exacerbation of chronic pancreatitis without quantifying its

proportion. When studies reported the same population (database), with an overlap in time, we selected the most recent study for inclusion. Two independent investigators (M.B.Z. and A.B.O.) carried out the selection through review of the titles and abstracts. Studies satisfying the inclusion criteria and those with abstracts that lacking crucial information for the decision regarding their exclusion were retrieved for full-text evaluations. Eligibility decisions and disagreements were reconciled through discussion or by a third reviewer (T.F.E.).

Attempts were made to reach the authors in two cases: to request a full-text article that we were unable to access online and to retrieve unpublished supplementary data; these attempts were unsuccessful.

Data Extraction and Quality Assessment

Data on the populations studied, period of patient inclusion, sex, age, aetiology, incidence, recurrence, severity, mortality and individual quality of the included studies were abstracted. We used an adapted version of a modified Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the qualities of nonrandomized studies in meta-analyses⁷ for individual use in a specific context. A quality score was calculated on the basis of the following components: selection of the population of interest (0-3 points), sample size (0-1 points), quality of adjustment for confounding (0-3 points), use of appropriate statistical analysis methods related to the outcome of interest (0-3 points), the amount of missing data and how these data were handled (0-3 points), use of an explicit and appropriate methodology for the diagnosis of the stated AP aetiology (0-3 points) and objectivity of the assessment of the outcome of interest (0-3 points). A higher score represented better methodological quality. The scale and results are available as supplements.

One of the limitations of a meta-analysis of observational studies is that no appropriate tools are available to assess publication bias and the fact that the motivation for publication is not well understood. The best strategy to assess publication bias in observational studies in epidemiology is a thorough search, which we were able to accomplish.

Data Synthesis and Statistical Analysis

Heterogeneity is expected among studies with different populations. To incorporate part of the heterogeneity, we used random-effects meta-analysis to assess the frequency of biliary, alcoholic and idiopathic AP globally and in the subgroup analyses. We performed 6 subgroup analyses as follows: 1- studies with hospital discharge coded diagnoses for AP; 2- studies with individual patient medical record reviews; 3- studies from the US; 4- studies from Latin America; 5- studies from Europe; and 6- studies from Asia. One international study⁸ presented data from the US, Mexico, South America, Europe and Asia that were analysed separately in subgroup analyses by geographic region.

These analyses were performed using MedCalc, which is available at www.medcalc.org. MedCalc uses a Freeman-Tukey transformation⁹ to calculate the weighted summary proportion under the fixed- and random-effects models (DerSimonian and Laird Method).¹⁰

Results

Literature Search and Study Characteristics

The search retrieved 16,059 studies that were imported to Endnote (www.myendnoteweb.com) for title and abstract evaluations, which identified 75 articles eligible for full-text review. We retrieved 2 additional studies by manually searching the reference lists of key studies identified during full-text reviews. Of these 77 articles, 33 were excluded, and 46 were included in this report. Unfortunately, 8 of these articles did not have data on the frequency of idiopathic AP (IAP) were therefore excluded from this specific aetiology analysis. The main characteristics of the included studies are presented in Table 1.

Aetiology of Acute Pancreatitis

A total of 2,341,007 cases of AP from 36 countries were assessed in this review. The global estimate for the average proportion of biliary AP (ABP) was 41.6% (95% CI 39.2–44.1; I^2 61%) (Figure 1), followed by AAP at 20.5% (95% CI 16.6–24.6; I^2 29%) (Figure 2). The global estimate for the average proportion of IAP was 18.3% (95% CI 15.1–21.7; I^2 59%) based on 38 studies^{8, 11-13, 15-17, 20, 22-30, 32-37, 39-49, 52-55} reporting 109,882 cases of AP (Figure 3). The subgroup analysis with studies that used hospital discharge-coded diagnoses^{11, 14, 18, 21, 29, 31, 38, 39, 50, 51} estimated an average proportion of IAP of 37.9% (95% CI 35.1–40.8; I^2 17%), an average proportion of ABP of 28.3% (95% CI 25.2–31.6; I^2 0%) and an average proportion of AAP of 15.2% (95% CI 8.5–23.5; I^2 0%), while the analysis with studies that diagnosed the aetiology of AP based on chart reviews for all study patients^{8, 12, 13, 15-17, 19, 20, 22-28, 30, 32-37, 40-49, 52-55} resulted in an average proportion of ABP of 46% (95% CI 42.3–49.8; I^2 43%), an average proportion of AAP of 22.1% (95% CI 17.8–26.8; I^2 19%) and an average proportion of IAP of 16.7% (95% CI 13.5–20.2; I^2 33%). The combined

summary effects measures are represented in Figure 4A-C. Full analyses are available as supplements.

Distribution of the 3 Major Aetiologies by Geographic Region

The US analysis included 4 studies from the United States^{11, 18, 29, 51} and one international study.⁸ The estimated average proportions were 34.7% for IAP (95% CI 32.3–37.2; I^2 85%), 26.4% for ABP (95% CI 21.1–32.1; I^2 0%) and 21% for AAP (95% CI 17.4–24.9; I^2 0%). Five studies were included in the Latin America subgroup,^{8, 22, 25, 30, 54} with data from Argentina, Chile, Mexico, Jamaica and Paraguay. The estimated average proportions were 68.5% for ABP (95% CI 57.8–78.3; I^2 19%), 11.8% for IAP (95% CI 7.5–17; I^2 0%) and 5% for AAP (95% CI 1.1–11.4; I^2 0%). The Europe subgroup analysis included 28 studies^{8, 12, 14, 15, 19-21, 23, 24, 26-28, 32-36, 38-40, 42, 45-50, 52} from Turkey, Ireland, Scotland, England, Germany, Sweden, Czech Republic, Denmark, Netherlands, Norway, Poland, Serbia, Croatia, Iceland, Wales, Slovenia, Albania, Hungary, Italy, Romania, Greece and Lithuania, and the analysis revealed average proportions of 41.3% for ABP (95% CI 37.9–44.7; I^2 20%), 22.8% for AAP (95% CI 18.4–27.5; I^2 0%) and 17.7% for IAP (95% CI 12.1–24.2; I^2 23%). Only one study¹⁷ from South Africa met the inclusion criteria of the present analysis, and this study presented frequencies of 70.2% for AAP (95% CI 64.5–75.4), 15.6% for ABP (95% CI 11.5–20.3) and 7.4% for IAP (95% CI 4.6–11.1). For the Asia subgroup, 9 studies were selected^{8, 13, 16, 31, 37, 41, 43, 53, 55} from China, India, Taiwan, Oman, Korea and Thailand. The Asia subgroup analysis resulted in estimated average frequencies of 42% for ABP (95% CI 28.8–55.8; I^2 0%), 19.3% for IAP (95% CI 22.8–28.5; I^2 0%) and 15% for AAP (95% CI 11.6–20.4; I^2 37%). One article from Australia⁴⁴ was included and represented Oceania in the combined summary effects representation

(Figure 5A-C). This study reported frequencies of 40% for ABP (95% CI 36.8–43.2), 25.6% for IAP (95% CI 22.8–28.5) and 21.9% for AAP (95% CI 19.3–24.7). Full analyses are available as supplementary data.

Other Causes of AP

Forty-one articles assessed other less frequent aetiologies of AP and are summarized in Table 2. These miscellaneous causes were responsible for 2 to 29% of the AP cases. Two studies^{14, 21} reported frequencies of all causes other than biliary and alcohol without specification of 59% and 68%. The most frequent miscellaneous causes according to the studies that specified them were hyperlipidaemia, with frequencies varying from 3 to 88% of other causes; post-ERCP, ranging from 16 to 97% of other causes; malignancy, ranging from 2 to 67% of other causes; drugs, ranging from 8 to 41% of other causes; trauma, ranging from 1 to 69% of other causes; hypercalcemia, ranging from 2 to 16% of other causes; and infectious origins, ranging from 2 to 35% of other causes.

Discussion

This study provides a robust review of the major aetiologies of AP worldwide in studies published since 2006. Gallstones remain the main aetiology of AP globally and occurs twice as frequently as the second most common cause, with a small CI (41.6%, 95% CI 39.2 – 44.1). Alcohol presented a slightly higher estimated mean effect than idiopathic AP, and their 95% CIs were very similar. Because random-effects measures were used in the analysis and because the CI described uncertainty in the location of the mean of systematically different effects in the different studies, we could not determine which of the two was more frequent.

Although we were able to calculate the global frequencies for the three major aetiologies of AP, the heterogeneity calculated (I^2) was 61% for ABP, 29% for AAP and 59% for IAP. We performed a subgroup analysis to control for possible causes of heterogeneity between the studies that reduced the heterogeneity in all but one case: the estimate of IAP in the US studies with a heterogeneity of 85%. Regarding the summary effects measures, we evaluated the studies that used discharge hospital diagnosis codes with no access to individual patient medical charts and compared them with the results of the studies that revised patients' medical charts for all included patients (Figure 4A-C). Huge discrepancies in the frequencies of ABP and IAP are evident in the 2 groups. In the first group, IAP was the most frequent aetiology, and ABP was the least frequent; however, in the second group, the opposite was true. In both cases, their CIs did not overlay. We expect a diagnosis based on an individual patient record review to be more accurate than a diagnosis based on an administrative code, so the high frequency of IAP in these studies may be a result of the miscoding or undercoding of biliary disease in the discharge records.

In the systematic review from 2006,⁵ the UK studies reported a higher proportion of gallstone pancreatitis followed by IAP than the European non-UK studies, which presented a much higher proportion of AAP. In our analysis of the European studies, 4 from Denmark,²⁴ Poland,³² Slovenia⁴⁰ and Albania⁴⁵ had alcohol abuse as the primary cause of AP, with frequencies varying from 32 to 48%. Two studies from Poland³⁴ and the UK³⁹ reported IAP as the primary aetiology, each reporting a frequency of 41%, which was much higher than the expected rate of 15 to 25%. However, another study from Poland³² reported IAP as the least frequent aetiology.

The results of the studies from Latin America differ greatly from those of the other subgroups. Latin American subgroup have the highest frequency of ABP compared to all other groups, varying from 50 to 83%, with all studies revealing very similar results. In Porto Alegre, RS, Brazil, a prospective study that was published by Osvaldt et al.⁵⁶ showed that gallstones were responsible for 77% of cases of AP and that alcohol were responsible for only 8% of cases. One possible reason for this is that cholelithiasis has a higher prevalence among Hispanic, Native and Mexican American populations than among Eastern European, Chinese, non-Hispanic and African American populations.⁵⁷ An expected low frequency of IAP ranging from 7 to 24% was identified. AAP was the least frequent aetiology among all Latin American populations, which is consistent with the lower level of alcohol consumption in Latin American countries compared to that in the US or in European countries⁵⁸; however, this result may also reflect genetic differences.

The study from South Africa¹⁷ presented a unique pattern with the highest frequency at 70% for AAP, followed by 15% for ABP and 7% for IAP. These findings are consistent with those of a previous study from Johannesburg,⁵⁹ indicating that these data accurately reflect the frequencies of AP aetiologies in the South African population rather than representing outliers.

Four of the five studies from the US used discharge hospital diagnosis codes to assess aetiology, and two^{11, 29} presented data for IAP, namely, a frequency of 36%. The one study from the US that evaluated patient charts individually was a prospective multicentre study⁸ and revealed a frequency of 20% for IAP. One possible reason for the high frequency of IAP is that the ICD-9 CM codes used in these studies did not distinguish between the potential causes of AP, and the authors consequently

had to rely on the presence of associated diagnoses to assign an aetiology, which increased the risk of undercoding.

Our meta-analysis has strengths and limitations that should be noted. We were able to include 46 good-quality studies from 36 countries through an exhaustive systematic search, with selected studies from 2006 to 2017, to meet the up-to-date criteria for an AP diagnosis and a determination of the aetiologies. We then used a random-effects model to pool the data to provide a more conservative estimate. Our main limitations are as follows: (1) information from studies published in languages other than English, Portuguese and Spanish was limited to data provided in the English-language abstract; (2) worldwide estimates of AP aetiology frequencies resulted in heterogeneity among the studies that was not completely explained by subgroup meta-analyses, which was likely attributable to true differences among the studies' populations; (3) we could not exclude the occurrence of publication bias despite our thorough literature search; and (4) sufficient information to estimate the frequencies of less common AP aetiologies was not provided by the available studies.

The increased incidence of AP is thought to be related to increased diagnoses in the emergency setting⁶⁰ and epidemic levels of obesity, which increases the risk of AP via gallstone formation, hypertriglyceridemia and weight loss interventions.⁶¹ The prevalence of gallstones worldwide is between 10-20%,⁶² and gallstones are associated with a 14- to 35-fold increased risk for AP in men and a 12- to 25-fold increased risk for AP in women.⁶³ Even patients with asymptomatic gallstones will develop complications related to biliary disease at 1 to 2% per year;⁶⁴ therefore, cholecystectomy may be considered for young patients with a high cumulative risk, especially those diagnosed with microlithiasis.

Patients who have experienced an AP attack are at risk of recurrence unless the cause is identified and treated. In a recent study,⁶⁵ during a follow-up of 42 months, 24% of patients experienced recurrences; 42% of the recurrences were biliary, 12% were idiopathic, 13% were due to alcohol, and 6% were related to hypertriglyceridemia. Similar recurrence rates were described in a study by Lünenburg²⁰ in which 17% of the patients sustained a second attack of pancreatitis. Relapse occurred in 33% of the patients with AAP, 12% of those with biliary AP and 14% of those with IAP. In the first and second studies, only 44% and 50% of patients that had been diagnosed with ABP, respectively, underwent cholecystectomy after the first attack. A systematic review from 2012 suggests that early cholecystectomy after an episode of mild biliary AP is safe and prevents recurrence compared to delayed cholecystectomy (after 40 days), which is associated with an 18% readmission rate.⁶⁶ Abstinence from alcohol after the first AP episode protects against recurrent acute pancreatitis (RAP), even in a long-term follow-up study,⁶⁷ but abstinence from alcohol is infrequently achieved. Studies reporting the impacts of brief in-hospital interventions revealed that these interventions did not prevent RAP.^{68, 69} Continuous follow-up care is recommended to reduce the recurrence of AAP.

10.2 Conclusion

Gallstones are the main aetiology of AP worldwide, and this aetiology is twice as frequent as the alcoholic aetiology. ABP is substantially more frequent in Latin America than in other regions. Little is known about the relative frequencies of less common causes of AP, and a high prevalence of cases classified as “idiopathic” remains. These cases, especially those associated with previous episodes, should be referred to reference centres for thorough investigations. The increasing availability of endoscopic ultrasound and genetic testing, as well as an increased understanding of

rare causes such as autoimmune pancreatitis, are expected to reduce the proportion of IAP. Future studies should focus on careful aetiological determination and descriptions.

Table 1. Characteristics of included studies

Study ID and Reference	Population	Study Period	No. of Cases of AP	Age (Mean, SD)	Men (%)	Gallstones	Alcohol	Idiopathic
Frey et al. ¹¹	California, USA	1994-01a	70231c	55, ns	46%	22,886	14,299	25,801
Kaya et al. ¹²	Samsun, Turkey	1998-02b	199d	55, 16-92e	50.2%	105	14	51
Bai et al. ¹³	Guangdong, China	1990-05a	2342d	51, 18	48%	1112	203	803
O'Farrell et al. ¹⁴	Ireland, National	1997-04a	6291c	51, 19	56.6%	1409	1205	ns
Mofidi et al. ¹⁵	Edinburgh, Scotland	2000-04a	759d	57, 18-93e	51.1%	359	249	95
Baig et al. ¹⁶	Kolkata; India	2002-03b	45d	30, ns	733%	10	16	6
Anderson et al. ¹⁷	Durban, South Africa	2001-06b	282d	37, 13-73e	66.6%	44	198	21
Wu et al. ¹⁸	USA (National)	2000-01 2004-05a	36178c	53, 18-108e	49.9%	8896	7866	ns
Ellis et al. ¹⁹	North England, UK	2006-07b	963d	57, 41-74e	52.6%	409	277	ns
Lankisch et al. ²⁰	Lüneburg, Germany	1987-04b	532d	56, 18	54%	224	158	106
Sandzén et al. ²¹	Sweden (National)	1988-03a	43415c	60 (45-74)f	54.8%	11,636	2101	ns
Pellegrini et al. ²²	Buenos Aires, Argentina	2004-07a	97d	58, 1.6	51%	48	2	24
Vinklerova et al. ²³	Olomouc, Czech Republic	2006-07a	170d	57, 9-91e	53%	90	53	7
Nojgaard et al. ²⁴	Copenhagen, Denmark	2005a	105d	ns	ns	31	50	20
Losada et al. ²⁵	Temuco, Chile	2005-06a	251d	59, 17.7	46%	210	12	19
Spanier et al. ²⁶	Northern Holland, Netherlands	2003-06b	166d	50, 18-95e	50%	71	30	34
Phillip et al. ²⁷	Munich, Germany	2008b	188d	52 (41-69.8)f	64.4%	65	54	25
Omdal et al. ²⁸	Bergen, Norway	1996-06a	567d	58, 7-98e	47%	283	55	40
Yadav et al. ²⁹	Pennsylvania, USA	1996-05	7456	58, 43-74f	45%	2047	1427	2681
González-González et al. ³⁰	Monterrey, Mexico	6 Yrs nsb	605d	40, ns	40.9%	403	96	44
Shen et al. ³¹	Taiwan (National)	2000-09a	107349c	49, 55g	64.7%	27,289	4766	ns
Bogdan et al. ³²	Trzebnica, Poland	2005-10a	298d	50, 17-91e	70%	80	146	63
Bezmarevic et al. ³³	Belgrado, Serbia	2009-10b	51d	60 (21-80); 64 (19-83)h	66.6%	28	11	4
Gluszek and Koziel ³⁴	Świętokrzyskie Voivodeship, Poland	2011b	1004d	53, 20-90e	62.5%	302	242	414
Stimac et al. ³⁵	North Adriatic Region, Croatia	2000-09a	922d	60, 16	52.9%	558	178	13
Vidarsdottir et al. ³⁶	Reykjavik, Iceland	2010-11b	126d	57, 20-91e	57.9%	53	29	15
Albulushi et al. ³⁷	Muscat, Oman	2006-12a	174d	44, 11	53.4%	61	55	36
Hazra and Gulliford ³⁸	UK (National)	1990-13a	14723c	58 (44-71); 60 (44-74)i	ns	4546	1759	ns
Roberts et al. ³⁹	UK-Wales, (National)	1999-10a	10589c	57, 19.2	41.1%	3903	2327	4359
Vujasinovic et al. ⁴⁰	Gradec, Slovenia	2006-07 2010-12a	250d	50; 69j	ns	77	81	68
Zheng et al. ⁴¹	Beijing, China	2006-	2461d	53, ns	61.4%	1372	246	479

		10a							
Bertilsson et al. ⁴²	Lund; Sweden	2003-12a	1457d	61, 19	53.3%	704	249	431	
Cho et al. ⁴³	Daemyung, South Korea	2011-13b	153d	63, 15.4	ns	76	50	24	
Nesvaderani et al. ⁴⁴	Western Sydney, Australia	2008-11a	932d	50, 16-95e	49.6%	373	205	239	
Kurti et al. ⁴⁵	Tirana, Albania	2005-12a	964d	54, 2-104e	60.8%	362	382	192	
Weitz et al. ⁴⁶	Lübeck, Germany	2008-11a	391d	50, 12.2; 66, 18.7; 61, 17.4k	54.5%	145	123	61	
Ali et al. ⁴⁷	Netherlands (National)	2003-07b	669d	57 (42-70)	54.7%	384	153	108	
Rashidi and Røkke ⁴⁸	Akershus, Norway	2000-09a	670d	58, (6-96); 52 (17-94)l	52.9%	333	95	186	
Parniczky et al. ⁴⁹	Hungary (National)	2010b	600d	ns	55.8%	263	159	98	
Bexelius et al. ⁵⁰	Sweden (National)	2013-14b	6161c	ns	54.9%	2246	682	ns	
Krishna et al. ⁵¹	USA (National)	2006-08a	2016045c	53; 52m	51.3%	440,617	540,648	ns	
Maleszka et al. ⁵²	Sucha Beskidzka, Poland	2002-05	2016045c	53; 52m	51.3%	440,617	540,648	ns	
Papachristou et al. ⁸	USA; Europe; South America; Mexico; and Asia	2009-12a	66d	61, 18	51.5%	38	13	9	
Pongprasobchai et al. ⁵³	Bangkok, Thailand	2013 b	66d	61, 18	51.5%	38	13	9	
Reid et al. ⁵⁴	Kingston, Jamaica	2015-16b	509d	51, 19	48.9%	234	71	87	
Zhu et al. ⁵⁵	Jiangxi, China	2011-14a	250d	58, 17	56%	114	41	37	
		2006-12a	91d	45, 19.64	23%	65	5	12	
		2005-12a	3260d	50, 16.3	52.7%	1914	148	543	

Ns, not specified; SD, standard deviation;

^a Denotes retrospective studies

^b Denotes prospective studies

^c Denotes studies that used discharge diagnoses from hospital records using administrative codes, with no chart reviews

^d Denotes studies with diagnoses based on charts reviews for all study patients

^e Denotes the range instead of the SD

^f Denotes the median and 25-75 percentile range

^g Denotes the mean ages for AP in 2000 and 2008, respectively

^h Denotes the mean ages and ranges for severe AP and mild AP, respectively

ⁱ Denotes the mean age and 25-75 percentile range for AP in men and women, respectively

^jDenotes the mean ages for the alcoholic and biliary aetiologies, respectively

^kDenotes the mean ages and SDs for the alcoholic, biliary and idiopathic aetiologies, respectively

^lDenotes the mean ages and ranges for the retrospective and prospective cohorts, respectively

^mDenotes the mean age of the AP cases from 2002-05 and 2009-12, respectively

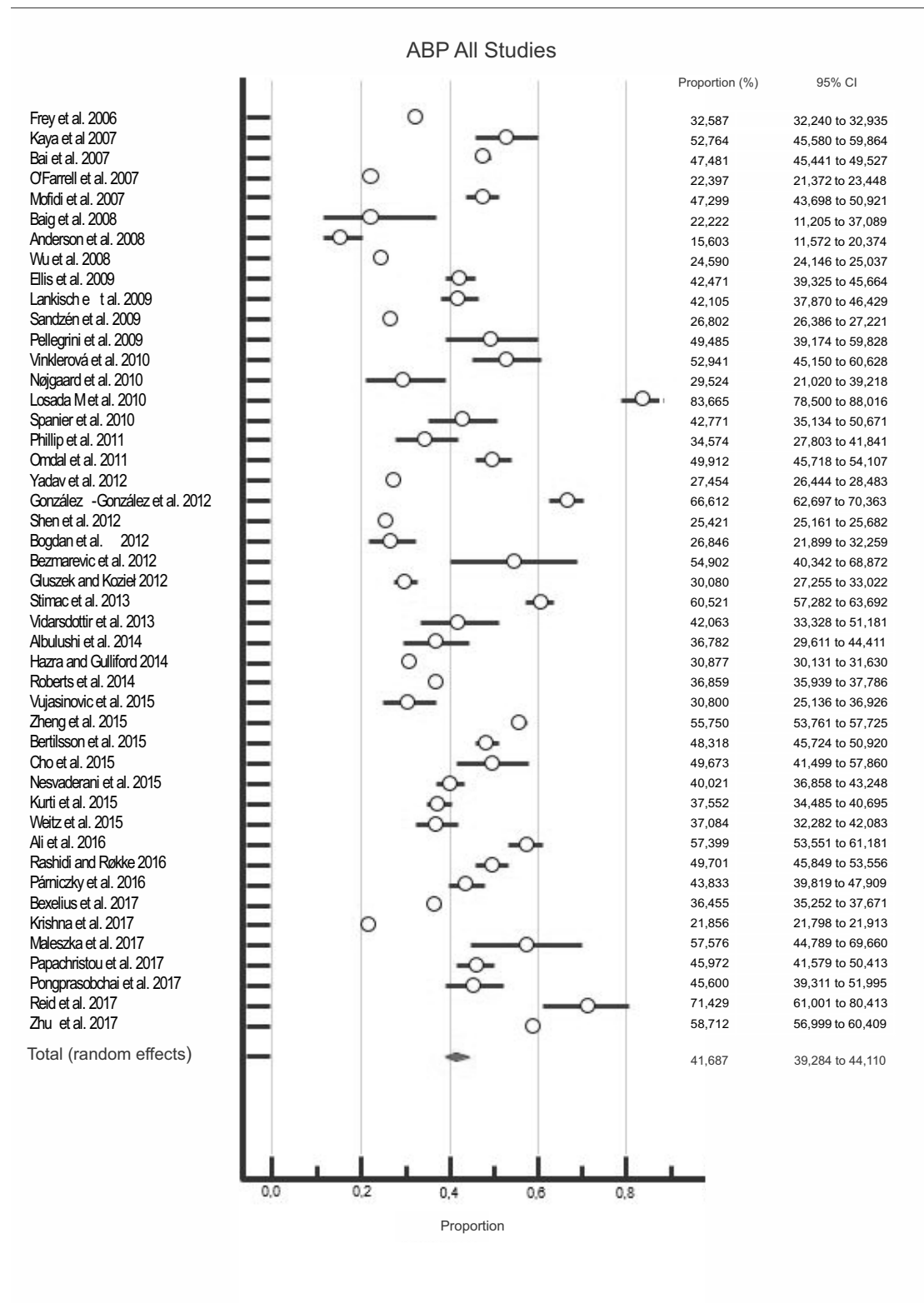


Figure 1. Forest Plot representing the proportion of acute biliary pancreatitis in all studies.

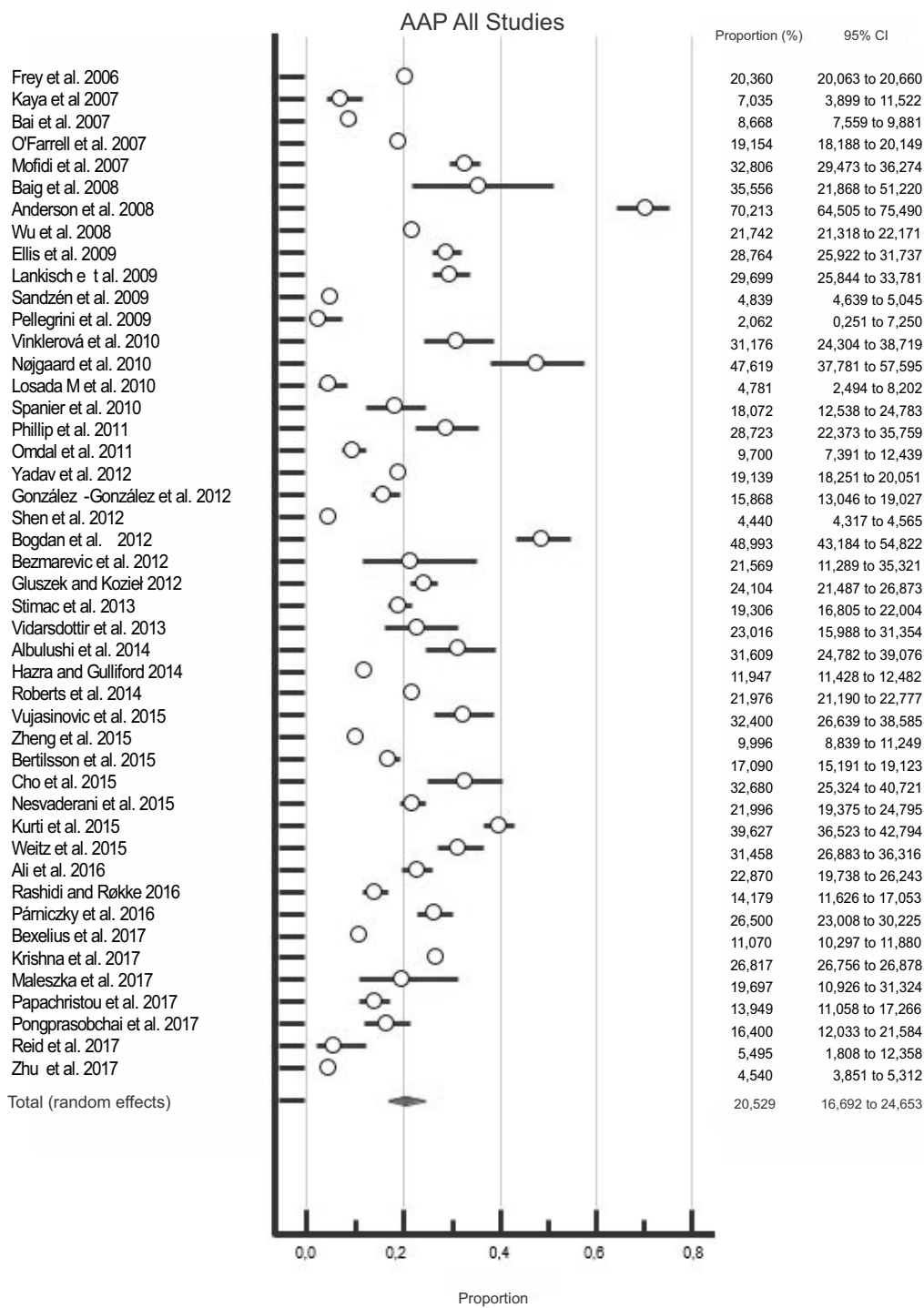


Figure 2. Forest Plot representing the proportion of acute alcoholic pancreatitis in all studies

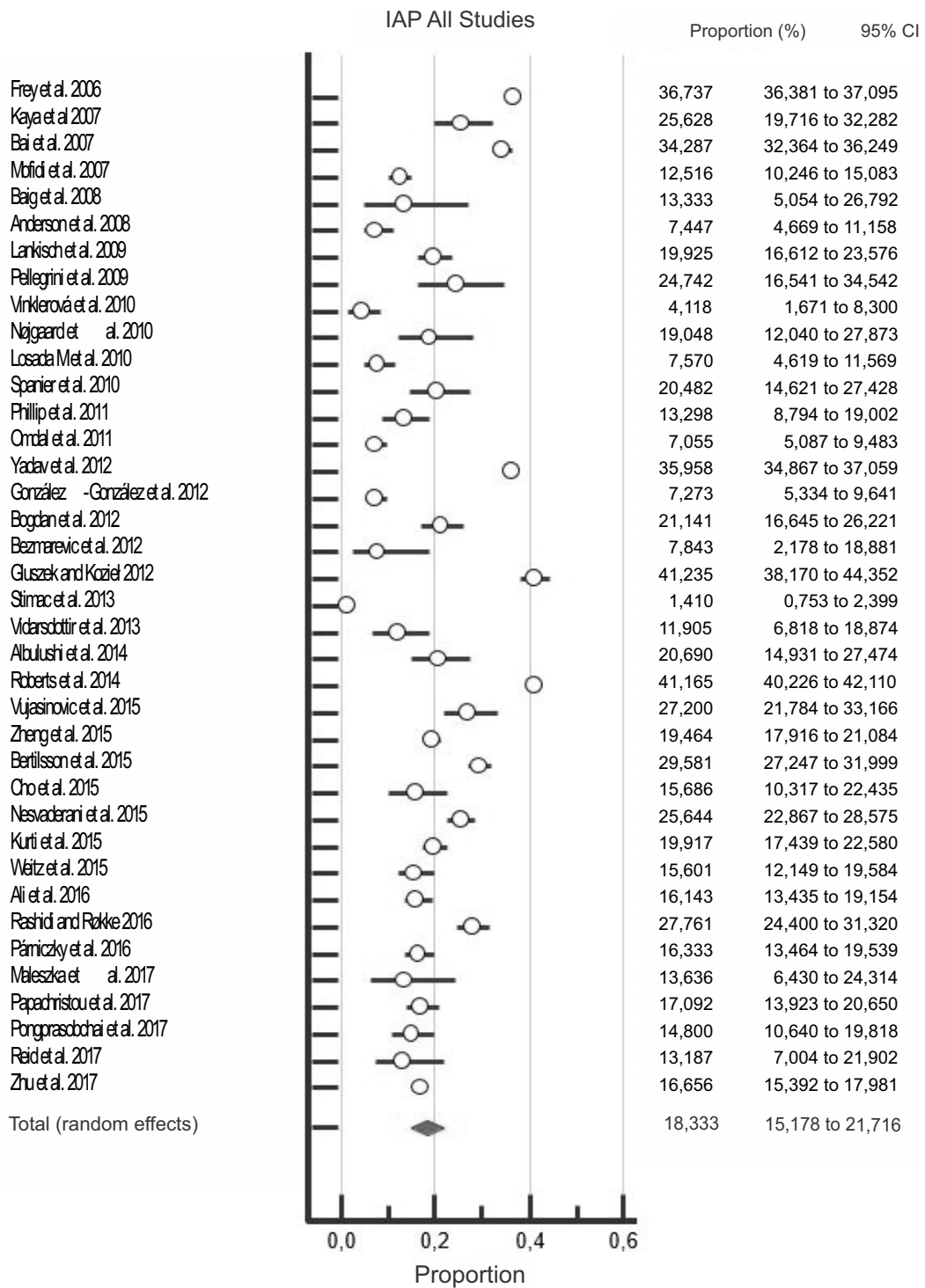


Figure 3. Forest Plot representing the proportion of idiopathic acute pancreatitis in all studies with relevant data.

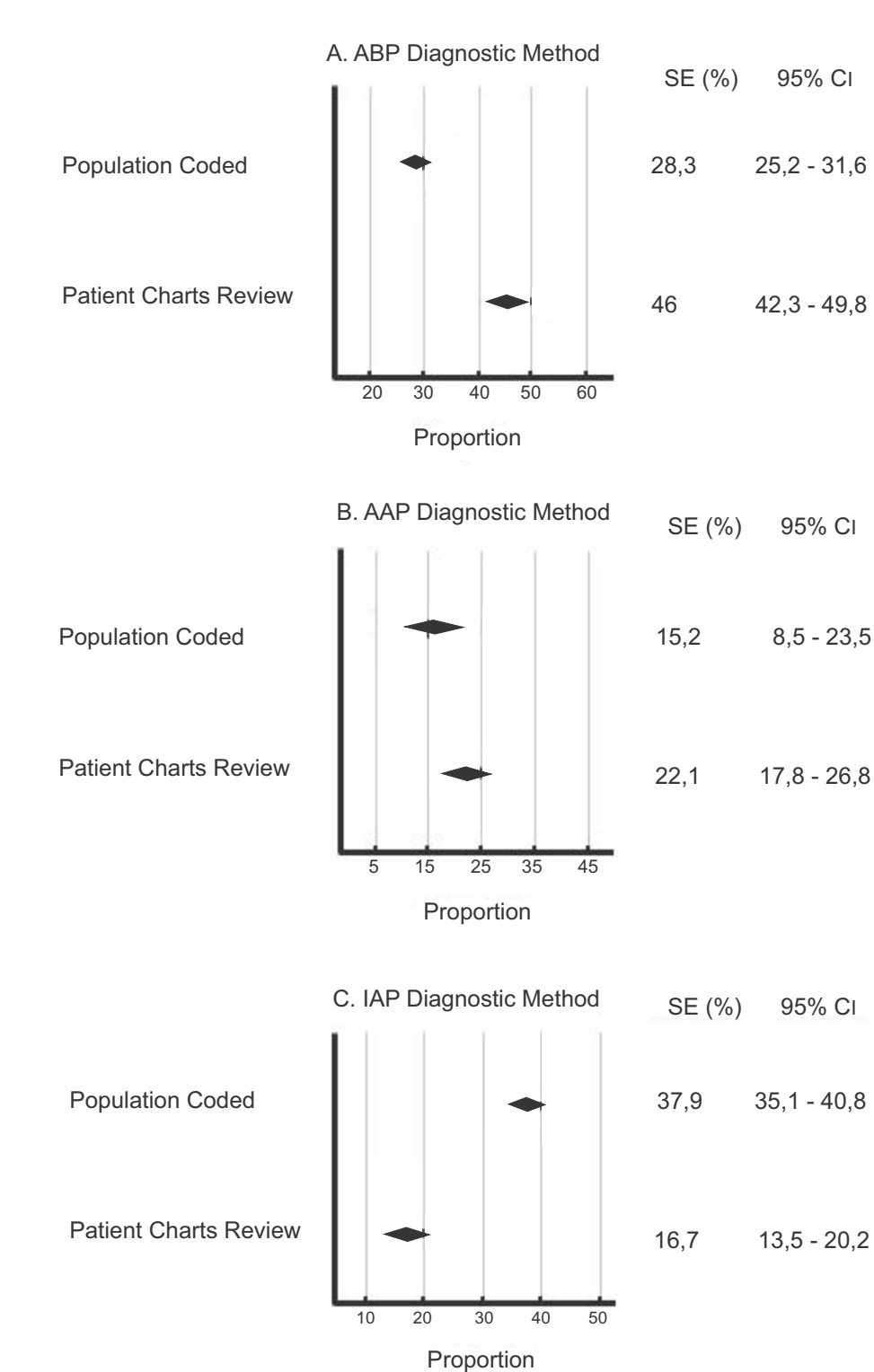


Figure 4 A-C. Representation of the combined summary effects measures of the population coded aetiological diagnoses and patient medical chart reviews for acute biliary pancreatitis, acute alcoholic pancreatitis and idiopathic acute pancreatitis.

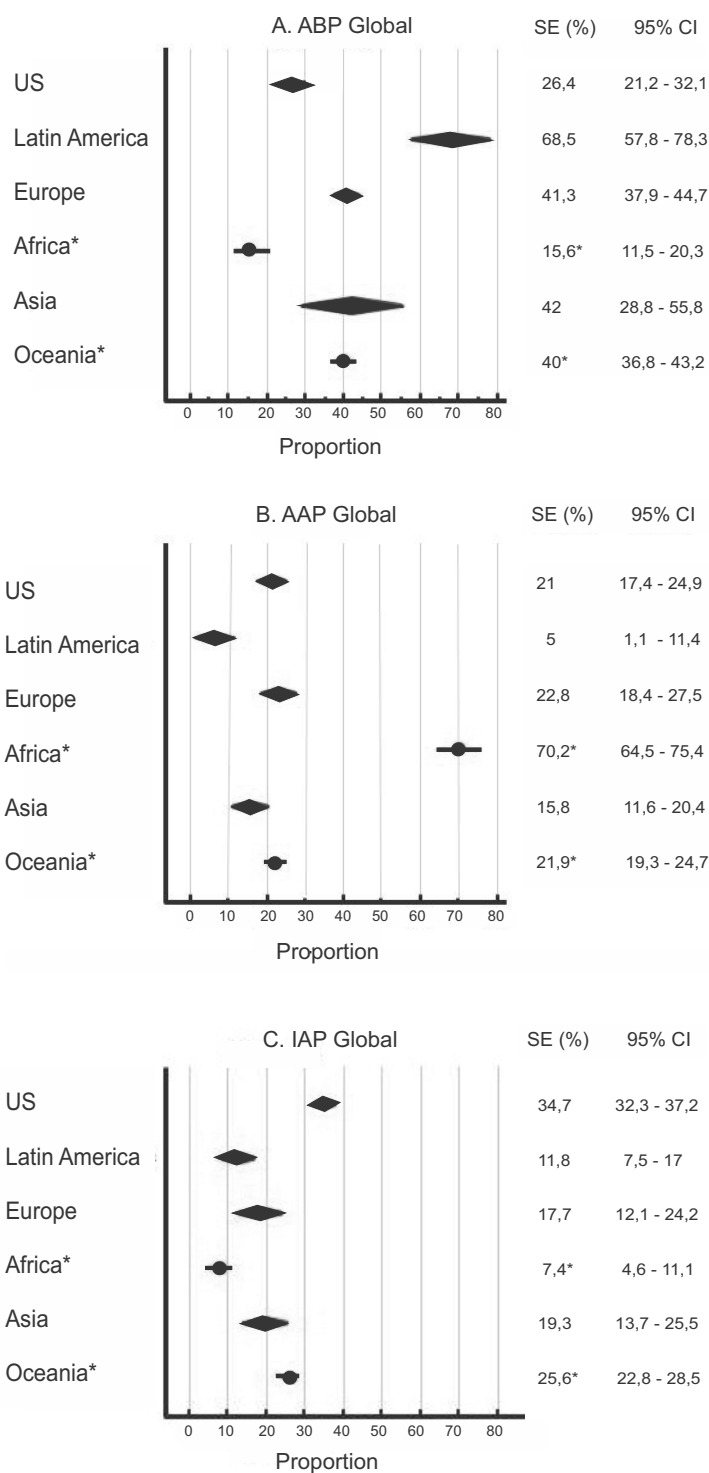


Figure 5 A-C. Representation of the combined summary effects measures of geographic regions for acute biliary pancreatitis, acute alcoholic pancreatitis and idiopathic acute pancreatitis. * represents frequencies for only one study from Africa and one study from Oceania.

Table 2. Other causes of AP

Reference	No. of cases of AP	Drugs	Hyperlipidaemia	ERCP	Trauma	Hypercalcaemia	Infection	Malignancy	Others	Total	(%)
Kaya et al. ¹²	199	7	9	0	5	2	5	0	1	29	14.6
Bai et al. ¹³	2342	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	224a	224	9.6
O'Farrell et al. ¹⁴	6291	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	3729b	3729	59.3
Mofidi et al. ¹⁵	759	ns	ns	19	ns	ns	ns	ns	37	56	7.4
Baig et al. ¹⁶	45	0	0	4	9	0	0	0	0	13	28.9
Anderson et al. ¹⁷	282	0	26	0	0	1	16	0	2	45	16.0
Ellis et al. ¹⁹	963	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	277b	277	28.8
Lankisch et al. ²⁰	532	ns	ns	43	ns	ns	ns	ns	1e	44	8.3
Sandzén et al. ²¹	43,415	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	29,678b	29,678	68.3
Pellegrini et al. ²²	97	2	0	11	0	1	0	4	5c	23	23.7
Vinklerova et al. ²³	170	9	2	6	0	0	1	1	1d	20	11.8
Nojgaard et al. ²⁴	105	ns	ns	4	ns	ns	ns	ns	6	10	9.5
Losada et al. ²⁵	251	0	9	0	0	1	0	0	0	10	4.0
Spanier et al. ²⁶	166	6	1	19	0	0	0	4	1d	31	18.7
Phillip et al. ²⁷	188	8	2	6	5	0	0	0	1f	22	11.7
Omdal et al. ²⁸	567	ns	ns	20	ns	ns	ns	ns	48i	68	12.0
Yadav et al. ²⁹	7456	0	ns	ns	0	ns	0	ns	1113s	1113	14.9
González-González et al. ³⁰	605	0	47	13	2	0	0	0	0	62	10.2
Bogdan et al. ³²	298	0	0	0	0	0	0	9	0	9	3.0
Bezmarevic et al. ³³	51	0	6	1	0	0	0	1	0	8	15.7
Gluszek and Koziel ³⁴	1004	0	0	7	0	0	0	10	0	17	1.7
Stimac et al. ³⁵	922	ns	56	ns	ns	ns	ns	ns	130h	186	20.2
Vidarsdottir et al. ³⁶	126	8	ns	12	ns	ns	ns	ns	7	27	21.4
Albulushi et al. ³⁷	174	3	6	2	1	3	2	0	1e	18	10.3
Roberts et al. ³⁹	10,589	ns	947	ns	161	61	ns	21	39	1229	11.6
Vujasinovic et al. ⁴⁰	250	9	4	6	0	0	0	3	2d	24	9.6
Zheng et al. ⁴¹	2461	0	255	ns	0	ns	ns	ns	109j	364	14.8
Bertilsson et al. ⁴²	1457	30	ns	ns	ns	0	0	0	42k	72	4.9
Cho et al. ⁴²	153	0	1	0	0	0	0	2	0	3	2.0
Nesvaderani et al. ⁴⁴	932	23l	9	36	4	ns	ns	4	28m	105	11.3
Kurti et al. 2015 ⁴⁵	964	0	19	0	4	0	4	0	2n	29	3.0
Weitz et al. ⁴⁶	391	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	62a	62	15.9
Ali et al. ⁴⁷	669	ns	ns	0	0	0	0	0	24o	24	3.6
Rashidi and Røkke ⁴⁸	670	26	14	21	1	0	2	10	7p	81	12.1
Parniczky et al. ⁴⁹	600	ns	37	22	ns	ns	ns	ns	21	80	13.3
Krishna et al. ⁵¹	201,6045	ns	ns	ns	ns	ns	ns	4164	25,1224q	255,388	12.7
Maleszka et al. ⁵²	66	0	5	1	0	0	0	0	0	6	9.1
Papachristou et al. ⁸	509	ns	25	61	ns	ns	ns	ns	31	117	23.0
Pongprasobchai et al. ⁵³	250	ns	ns	35	ns	ns	ns	ns	24	59	23.6
Reid et al. ⁵⁴	91	0	2	6	0	0	1	0	0	9	9.9
Zhu et al. ⁵⁵	3260	ns	467	ns	ns	ns	ns	ns	188r	655	20.1

ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ns, not specified

-
- ^a Denotes all causes other than biliary, alcoholic or idiopathic without specification
- ^b Denotes all causes other than biliary or alcoholic without specification
- ^c Pancreas divisum 1, Oddi's sphincter hypertonia 1, papillitis 1, stent obstruction 1, inflammatory intestinal disease 1.
- ^d Pancreas divisum
- ^e Systemic lupus erythaematosus (SLE)
- ^f Genetic cause
- ^h Denotes all non-alcoholic AP, biliary AP or hyperlipidaemia
- ⁱ Denotes all non-alcoholic, biliary, idiopathic or post-ERCP cases
- ^j Infection, ERCP, tumour, SLE, and hypercalcemia quantity not specified
- ^k ERCP, hyperlipidaemia and trauma quantity not specified
- ^l Drugs implicated: corticosteroids 7, codeine 6, azathioprine 3, other 7.
- ^m Oddi sphincter hypertonia 3, pancreas divisum 3, miscellaneous 22
- ⁿ Autoimmune pancreatitis
- ^o Drugs and hypertriglyceridemia quantity not specified
- ^p Pancreas divisum 4, postoperative pancreatitis 3.
- ^q Pancreatic anomalies 4647, chronic pancreatitis 246,577
- ^r Mixed aetiology 57, miscellaneous 131.
- ^s Mixed aetiology 1.8%, pancreatic cancer 0.8%, systemic rheumatic diseases 1.3%, post-ERCP 6%, metabolic causes 6.8% and post-surgical causes 0.8%.
-

References

1. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-820.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259.
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17:155-165.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
5. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
7. University of Ottawa. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Last accessed January 1, 2018.
8. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, et al. Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience

- (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2017;30:106-113.
9. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat* 1950;21:607-611.
 10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
 11. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006;33:336-344.
 12. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3090-3094.
 13. Bai Y, Jia L, Wang B, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong Province, China. *Digestion* 2007;75:74-79.
 14. O'Farrell A, Allwright S, Toomey D, et al. Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population, 1997 2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis? *J Public Health (Oxf)* 2007;29:398-404.
 15. Mofidi R, Madhavan KK, Garden OJ, et al. An audit of the management of patients with acute pancreatitis against national standards of practice. *Br J Surg* 2007;94:844-848.
 16. Baig SJ, Rahed A, Sen S. A prospective study of the aetiology, severity and outcome of acute pancreatitis in Eastern India. *Trop Gastroenterol* 2008;29:20-22.

17. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, et al. Acute pancreatitis: demographics, aetiological factors and outcomes in a regional hospital in South Africa. *S Afr J Surg* 2008;46:83-86.
18. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.
19. Ellis MP, French JJ, Charnley RM. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation. *Br J Surg* 2009;96:74-80.
20. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-2805; quiz 2806.
21. Sandzen B, Rosenmuller M, Haapamaki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988 - 2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality - a register study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:18.
22. Pellegrini D, Pankl S, Finn BC, et al. Acute pancreatitis. Analysis of 97 patients. *Medicina* 2009;69:239-245.
23. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, et al. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-2981.
24. Nojgaard C, Bendtsen F, Matzen P, et al. The aetiology of acute and chronic pancreatitis over time in a hospital in Copenhagen. *Dan Med Bull* 2010;57:A4103.
25. Losada MH, Muñoz CC, Burgos SL, et al. Retrospective review of 251 patients with acute pancreatitis. *Revista Chilena de Cirugía* 2010;62:557-563.
26. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, et al. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology* 2010;10:222-228.

27. Phillip V, Huber W, Hagemes F, et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:995-1000.e1003.
28. Omdal T, Dale J, Lie SA, et al. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1389-1398.
29. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096-1103.
30. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, et al. Características clínicas de la pancreatitis aguda en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:167-173.
31. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas* 2012;41:696-702.
32. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir* 2012;84:70-75.
33. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2012;12:337-343.
34. Gluszek S, Koziel D. Prevalence and progression of acute pancreatitis in the Swietokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir* 2012;84:618-625.
35. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the North Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:5.

36. Vidarsdottir H, Moller PH, Vidarsdottir H, et al. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1068-1075.
37. Albulushi A, Siddiqi A, Alqarshoubi I, et al. Pattern of acute pancreatitis in a tertiary care center in Oman. *Oman Med J* 2014;29:358-361.
38. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e295-e301.
39. Roberts SE, Thorne K, Evans PA, et al. Mortality following acute pancreatitis: social deprivation, hospital size and time of admission: record linkage study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:153.
40. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, et al. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:9150-9155.
41. Zheng Y, Zhou Z, Li H, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas* 2015;44:409-414.
42. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors that affect disease progression after first attack of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1662-1669.e1663.
43. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 2015;15:87.
44. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015;23:68-74.

45. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, et al. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed* 2015;27:376-379.
46. Weitz G, Woitalla J, Wellhoner P, et al. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP* 2015;16:171-175.
47. Ali UA, Issa Y, Hagensars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:738-746.
48. Rashidi M, Røkke O. Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines. *World J Gastroenterol* 2016;22:2104-2110.
49. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11:e0165309.
50. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis - a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol* 2017;17:36.
51. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:482-488.
52. Maleszka A, Dumnicka P, Matuszyk A, et al. The diagnostic usefulness of serum total bile acid concentrations in the early phase of acute pancreatitis of varied etiologies. *Int J Mol Sci* 2017;18:106.
53. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, treatment, and outcome of acute pancreatitis in Thailand: the first comprehensive review

- using revised atlanta classification. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:3525349.
54. Reid GP, Williams EW, Francis DK, et al. Acute pancreatitis: a 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann Med Surg* 2017;20:103-108.
 55. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. *Pancreas* 2017;46:504-509.
 56. Osvaldt AB, Viero P, Costa MSB, et al. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001;86:158-161.
 57. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981-996.
 58. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014.
 59. John KD, Segal I, Hassan H, et al. Acute pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. *Int J Pancreatol* 1997;21:149-155.
 60. Yadav D, Ng B, Saul M, et al. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:383-389.
 61. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:374-382.
 62. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-187.

63. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:466-473.
64. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399-404.
65. Stigliano S, Belisario F, Piciucchi M, et al. Recurrent biliary acute pancreatitis is frequent in a real-world setting. *Dig Liver Dis* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.011>.
66. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860-866.
67. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848-855.
68. Beagon C, Bhatt NR, Donnelly SM, et al. The impact of social work intervention in alcohol-induced pancreatitis in Ireland: a single-center experience. *Alcohol Alcohol* 2015;50:438-443.
69. Nikkola J, Laukkarinen J, Huhtala H, et al. The intensity of brief interventions in patients with acute alcoholic pancreatitis should be increased, especially in young patients with heavy alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 2017;52:453-459.

11 Avaliação Global da Etiologia da Pancreatite Aguda: Uma Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos Recentes

Mariana B. Zilio¹, Tatiana F. Eyff², André LF Azeredo-Da-Silva³, Vivian P. Bersch⁴, Alessandro B. Osvaldt⁵

1 - Cirurgiã do Aparelho Digestivo, Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre Brasil; Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2 - Cirurgiã do Aparelho Digestivo, Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre Brasil;

3 - Médico Epidemiologista e Internista, Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Especialista em Economia de Saúde, HT Analyse; Educador de Pesquisa em Saúde, Academia EBM.

4 - Cirurgiã do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre Brasil.

5- Chefe do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Cirurgião do Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre Brasil; Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

11.1 Resumo

Objetivos: Os cálculos biliares e álcool são atualmente as etiologias mais frequentes de pancreatite aguda (PA); no entanto, as suas frequências variam entre as populações.

Métodos: Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais sem restrições de linguagem que foram publicados de janeiro de 2006 a outubro 2017 foi realizada para fornecer um quadro global sobre a etiologia da PA. Os estudos forneceram critérios objetivos para estabelecer o diagnóstico e etiologia da PA e relatórios quantitativos para causas, pelo menos biliares e alcoólicas. Meta-análise de efeitos randômicos foi utilizado para avaliar a frequência de PA biliar, alcoólica e idiopática em todo o mundo e para efetuar análises de 6 subgrupos: 2 comparando métodos da coleta de dados (diagnóstico por código da alta hospitalar x avaliação individualizada do prontuário do paciente), e os outros 4 comparando regiões geográficas (Estados Unidos, América Latina, Europa e Ásia).

Resultados: Quarenta e seis estudos representando 2,341,007 casos de PA em 36 países foram incluídos. A estimativa global para a pancreatite aguda biliar (PAB) foi 41,6% (CI de 95% 39,2-44,1), seguido pela PA alcoólica (PAA) a 20,5% (CI de 95% 16,6-24,6) e PAI em 18,3% (95% CI 15,1 - 21,7). Em estudos com diagnóstico codificado de alta e nos estudos dos EUA a PAI foi a mais frequente. Na América Latina, PAB é muito mais frequente do que em outras regiões.

Conclusões: PAB é a principal etiologia de PA globalmente, duas vezes mais frequente que o segundo lugar.

Registro: Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42016029361.

11.2 Abstract

Background & Aims: Gallstones and alcohol are currently the most frequent aetiologies of acute pancreatitis (AP); however, their frequencies vary greatly among populations.

Methods: A systematic review and meta-analysis of observational studies with no language restrictions that were published from January 2006 to October 2017 was performed to provide a global picture regarding the aetiology of AP. The studies provided objective criteria in establishing the diagnosis and aetiology of AP and quantitative reports for at least biliary and alcoholic causes. A random-effects meta-analysis was used to assess the frequency of biliary, alcoholic and idiopathic AP (IAP) worldwide and to perform 6 subgroup analyses: 2 compared diagnostic methods for AP aetiology (hospital discharge coded diagnosis x individual patient chart review), and the other 4 compared geographic regions (the US, Latin America, Europe and Asia).

Results: Forty-six studies representing 2,341,007 cases of AP in 36 countries were included. The global estimate for acute biliary pancreatitis (ABP) was 41.6% (95% CI 39.2 – 44.1), followed by alcoholic AP (AAP) at 20.5% (95% CI 16.6 – 24.6) and IAP at 18.3% (95% CI 15.1 – 21.7). In studies with discharge code diagnoses and in those from the US, IAP was the most frequent aetiology. ABP was much more frequent in Latin America than in other regions.

Conclusions: Gallstones represent the main aetiology of AP globally, and this aetiology is twice as frequent as the second most common aetiology.

Registration: International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42016029361.

Introdução

Pancreatite aguda (PA) é uma condição inflamatória relacionada a autodigestão do parênquima pancreático que conduz a uma cascata inflamatória sistêmica. A sua forma leve está associada com uma taxa de mortalidade de menos de 2%; no entanto, casos mais graves podem atingir uma taxa de 30%.¹ Os dados do Global Burden of Disease Study revelaram uma incidência global de pancreatite de 5.210.000 casos em 2016, representando um aumento de 29,9% em comparação com a incidência em 2006.²

Cálculos biliares e o consumo excessivo de álcool são as etiologias mais frequentes da PA, e apesar de serem relatados com similar frequência, esses dados variam entre populações diferentes.³⁻⁵ Outras causas incluem trauma, drogas, infecções, hiperlipidemia, hipercalcemia, HIV, neoplasias e quando nenhuma causa é identificada são classificados como casos idiopáticos.

Não é de nosso conhecimento, até o presente momento, um estudo que tenha avaliado a etiologia da PA globalmente. Em 2006, Yadav e Lowenfels publicaram uma revisão sistemática⁵ sobre a epidemiologia do primeiro ataque de AP sem restrições de data para a busca; no entanto, apenas estudos europeus foram elegíveis para inclusão. Em 2017, Roberts et al.³ publicaram uma revisão sistemática da incidência e etiologia da PA em toda a Europa. Estas revisões sistemáticas anteriormente publicados sobre etiologia da PA são região específica, e nenhuma delas fornece uma representação mundial da causalidade da PA. O objetivo deste estudo foi o de fornecer uma visão global sobre a etiologia da AP, considerando os novos entendimentos e desenvolvimentos no diagnóstico, etiologia e tratamento da doença na última década.

11.3 Métodos

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada seguindo as recomendações do grupo Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)⁶ e foi inscrita no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) com o número CRD42016029361.

Estratégia de Busca e Seleção de Estudo

Foram pesquisados MEDLINE, EMBASE e Lilacs para publicações de 1 de Janeiro de 2006 a 18 de outubro de 2017 e complementadas buscas eletrônicas com buscas manuais das listas de referência de artigos-chave, no Google Scholar e resumos apresentados na Digestive Disease Week e United European Gastroenterology Week desde 2006. A estratégia de busca foi desenvolvida em colaboração com um médico epidemiologista. Foram utilizados os termos “pancreatite” (“pancreatitis” OR “acute pancreatitis” OR “pancreatic inflammation” OR “pancreas inflammatory”) em combinação com termos referentes à frequência da doença e etiologia (“incidence” OR “prevalence” OR “epidemiology” OR “etiology” OR “aetiology” OR “mortality”).

Para ser incluído nesta revisão, os estudos tiveram que atender a todos os seguintes critérios: (1) estudos observacionais com seres humanos, (2) o uso de critérios objetivos para estabelecer o diagnóstico e etiologia da PA e (3) fornecer relatórios quantitativos para etiologia biliar e alcoólica pelo menos. Não foram incluídos estudos que selecionaram apenas um subgrupo de pacientes com PA (por exemplo, que excluíram pacientes com diabetes ou hipertensão), estudos com mais de 30% dos dados perdidos e estudos que incluíram a exacerbação da pancreatite crônica

sem quantificar a sua proporção. Quando estudos relataram a mesma população (base de dados), com uma sobreposição no tempo, foi selecionado o estudo mais recente para inclusão. Dois investigadores independentes (MBZ e ABO) realizaram a seleção por meio de revisão dos títulos e resumos. Estudos que satisfizeram os critérios de inclusão e aqueles com resumos em que faltavam informações para decidir sobre sua exclusão foram recuperados para a avaliação de texto completo. Decisões de elegibilidade e divergências foram reconciliados por meio de discussão ou por um terceiro revisor (TFE).

Foram feitas tentativas para alcançar os autores em dois casos: para solicitar um artigo de texto completo que não fomos capazes de acessar on-line e para obter dados complementares não publicado; essas tentativas não foram bem sucedidas.

Extração dos Dados e Avaliação da Qualidade

Dados considerando populações estudadas, período de inclusão de pacientes, sexo, idade, etiologia, incidência, recorrência, gravidade, mortalidade e qualidade individual dos estudos incluídos foram extraídos. Foi usada uma versão adaptada de uma Escala de Newcastle-Ottawa modificado (NOS) para avaliar a qualidade de estudos não randomizados em meta-análises⁷ para uso individual em um contexto único. Uma pontuação de qualidade foi calculado com base nos seguintes componentes: a seleção da população de interesse (pontos 0-3), o tamanho da amostra (0-1 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0-3 pontos), a utilização de apropriados métodos de análise estatística relacionados com o desfecho de interesse (0-3 pontos), a quantidade de dados em falta e como esses dados foram manipulados (0-3 pontos), o uso de uma metodologia explícita e adequada para o diagnóstico da etiologia da PA (0-3 pontos) e objetividade da avaliação dos resultados (0-3 pontos).

A maior pontuação representa melhor qualidade metodológica. A escala e os resultados estão disponíveis como suplementos.

Uma das limitações relativas da metanálise de estudos observacionais é que não existem boas ferramentas para avaliar viés de publicação e o estímulo para publicar não é bem compreendido. A melhor maneira de avaliar o viés de publicação em estudos observacionais em epidemiologia é uma busca minuciosa, que fomos capazes de realizar.

Os dados de síntese e Análise Estatística

Em estudos com diferentes populações a heterogeneidade é prevista. A fim de incorporar parte da heterogeneidade, realizamos a metanálise pelo modelo de efeitos randômicos para avaliar a frequência PAB, PAA e PAI globalmente e nas análises de subgrupos. Foram realizadas 6 análises de subgrupo: 1- estudos com diagnóstico por código da alta hospitalar; 2- estudos com avaliação individualizada do prontuário do paciente; 3- estudos dos EUA; 4- estudos da América Latina; 5- estudos da Europa; 6- estudos da Ásia. Um estudo multicêntrico internacional⁸ relatou dados dos Estados Unidos, México, América do Sul, Europa e Ásia, e foi analisado separadamente nas análises de subgrupos por região geográfica.

Estas análises foram realizadas utilizando MedCalc, disponível em www.medcalc.org. MedCalc utiliza a transformação Freeman-Tukey¹⁰ para calcular a proporção ponderada sumária nos modelos de análise fixa e de efeitos randômicos¹¹.

Resultados

Busca da Literatura e Características dos Estudos

A busca resultou em 16.059 estudos que foram importados para o programa EndNote (www.myendnoteweb.com) onde foram avaliados os títulos e resumos. Setenta e cinco artigos foram selecionados para revisão do texto completo. Foram identificados 2 estudos adicionais a partir das referências de estudos chave durante a avaliação do texto completo. Destes 77 artigos, foram excluídos 33 e incluído 46 estudos para este trabalho. Infelizmente, 8 destes artigos não apresentavam dados com relação a frequência de PAI e foram excluídos na análise desta etiologia específica. As principais características dos estudos incluídos são apresentados na Tabela 1.

Etiologia da Pancreatite Aguda

Um total de 2,341,007 casos de PA de 36 países foram avaliados nesta revisão. A estimativa global para a proporção média de PA biliar (PAB) foi de 41,6% (IC de 95% 39,2-44,1; I^2 61%) (Figura 1), seguido de PAA em 20,5% (IC de 95% 16,6-24,6; I^2 29%) (Figura 2). A estimativa global para a proporção média de PAI foi 18,3% (IC de 95% 15,1-21,7; I^2 59%) com base em 38 estudos^{8, 11-13, 15-17, 20, 22-30, 32-37, 39 -49, 52-55} relatando 109,882 casos de PA (Figura 3). A análise de subgrupos com estudos que utilizaram diagnóstico codificado da alta hospitalar^{11, 14, 18, 21, 29, 31, 38, 39, 50,51} estimou uma proporção média de PAI de 37,9% (IC de 95% 35,1-40,8; I^2 17%), PAB de 28,3% (IC de 95% 25,2-31,6; I^2 0%) e uma proporção média de PAA de 15,2% (IC de 95% 8,5-23,5; I^2 0%), enquanto a análise com estudos que revisaram os prontuários dos pacientes^{8, 12, 13, 15-17, 19, 20, 22-28, 30, 32-37, 40-49, 52-55} resultou na proporção média de PAB em 46% (IC de 95% 42,3-49,8; I^2 43%), PAA em 22,1% (IC de 95% 17,8-26,8; I^2 19%) e PAI em 16,7% (IC de 95% 13,5-20,2; I^2 33%). As medidas de efeito

sumário combinadas estão demonstradas na figura 4A-C. Análises completas estão disponíveis como suplemento.

Distribuição dos 3 etiologias principais pela Região Geográfica

A análise dos EUA incluiu 4 estudos locais^{11, 18, 29, 51} e um estudo internacional.⁸ A estimativa para PAI foi de 34,7% (IC de 95% 32,3-37,2; I² 85%), PAB 26,4% (IC de 95% 21,1-32,1; I² 0%) e PAA 21% (IC de 95% 17,4 -24,9; I² 0%). Cinco estudos foram incluídos no subgrupo América Latina^{8, 22, 25, 30, 54} com dados da Argentina, Chile, México, Jamaica e Paraguai. A média de PAB foi estimada em 68,5% (IC de 95% 57,8-78,3; I² 19%), PAI em 11,8% (IC de 95% 7,5-17; I² 0%) e PAA em 5% (IC de 95% 1,1 -11,4; I² 0%). A análise dos estudos europeus incluiu 28 estudos^{8, 12, 14, 15, 19-21, 23, 24, 26-28, 32-36, 38-40, 42, 45-50, 52} da Turquia, Irlanda, Escócia, Inglaterra, Alemanha, Suécia, República Checa, Dinamarca, Holanda, Noruega, Polônia, Sérvia, Croácia, Islândia, País de Gales, Eslovênia, Albânia, Hungria, Itália, Romênia, Grécia e Lituânia e resultou em PAB em 41,3% dos casos (IC de 95% 37,9-44,7; I² 20%), PAA em 22,8% (IC de 95% 18,4-27,5; I² 0%) e PAI em 17,7% (IC de 95% 12,1-24,2; I² 23%). Representando a África, apenas um estudo¹⁷ da África do Sul atendeu os critérios de inclusão e apresentou uma frequência de PAA de 70,2% (IC de 95% 64,5-75,4), PAB 15,6% (IC de 95% 11,5-20,3) e PAI 7,4% (IC de 95% 4,6-11,1). Nove estudos asiáticos foram selecionados^{8, 13, 16, 31, 37, 41, 43, 53, 55} da China, Índia, Taiwan, Omã, Coreia e Tailândia. Eles resultaram numa estimativa da frequência média de PAB de 42% (IC de 95% 28,8-55,8; I² 0%), PAI de 19,3% (IC 95% 22,8-28,5; I² 0%) e PAA de 15% (IC 95% 11,6-20,4; I² 37%). Um artigo da Austrália⁴⁴ foi incluído e descreveu a frequência para PAB de 40% (IC 95% 36,8 - 43,2), PAI de 25,6% (IC de 95% 22,8 - 28,5) e PAA de 21,9% (IC de 95% 19,3 - 24,7). Na figura 5a-c estão

representados as medidas de efeito sumário combinadas. Análises completas estão disponíveis como dados suplementares.

Outras causas de AP

Quarenta e um artigos avaliaram outras etiologias menos frequentes de PA e estão resumidos na Tabela 2. A PA por outras causas foram responsáveis por 2 a 29% dos casos de PA nestes estudos. Dois estudos^{14, 21} demonstraram apenas valores totais para etiologias que não fossem biliar ou alcoólica, apresentando valores de 59% e 68%. Dentre as causas mais comum de PA neste grupo, estão hiperlipidemia, com frequências de 3 a 88% das outras causas; pós-colangiopancreatografia endoscópica retrógrada de 16 a 97%; malignidade, de 2 a 67%; drogas, de 8 a 41%; trauma, a partir de 1 a 69%; hipercalcemia, a partir de 2 a 16% e causas infecciosas, de 2 a 35%.

Discussão

Este estudo fornece uma revisão robusta e global das principais etiologias da PA em estudos publicados desde 2006. Os cálculos biliares permanecem a principal etiologia da PA considerando todos os estudos, duas vezes mais frequente do que a segunda causa e apresentando um IC estreito na análise (41,6%, IC 95% 39,2 - 44,1). Álcool apresentou uma estimativa da média de frequência ligeiramente maior do que a PAI, ambas com intervalos de confiança semelhantes, uma vez que foram utilizadas análises pelo modelo de efeitos randômicos e neste modelo o IC descreve incerteza na localização da média dos efeitos sistematicamente diferentes nos diferentes estudos, não podemos afirmar qual dos dois é mais frequente.

Ao calcular as frequências globais para as três principais etiologias de PA, a heterogeneidade calculada I^2 foi de 61% para PAB, 29% para o PAA e 59% para PAI.

Realizamos uma análise de subgrupos para controlar os possíveis causas de heterogeneidade entre os estudos que reduziram a heterogeneidade em todos menos em um caso: a estimativa de PAI nos estudos dos Estados Unidos (I^2 85%). Em relação às medidas de efeitos sumários, foram comparados os estudos que utilizaram diagnóstico etiológico baseado no código da alta dos pacientes com os resultados dos estudos que revisaram os prontuários de todos os pacientes incluídos (Figura 4A-C). Podemos ver enormes discrepâncias nas frequências de PAB e PAI nos 2 grupos. No primeiro grupo, PAI foi a etiologia mais frequente e a PAB a menos frequente, enquanto que no segundo grupo, o resultado foi o oposto. Nestes resultados o IC não se sobrepõe. É esperado que diagnóstico individualizado de cada paciente seja mais preciso do que o diagnóstico por códigos administrativos, por isso é possível que a elevada frequência de PAI nesses estudos é um resultado da codificação errada ou subcodificação de doença biliar nos registros de alta hospitalar.

Na revisão sistemática publicada em 2006⁵ os estudos do Reino Unido revelaram uma proporção maior de PAB seguido pela PAI, em comparação com estudos europeus fora do Reino Unido, que apresentaram uma proporção muito maior de PAA. Em nossa análise da Europa, 4 estudos da Dinamarca,²⁴ Polónia,³² Eslovênia⁴⁰ e Albânia⁴⁵ demonstraram abuso de álcool como a primeira causa para PA, com frequências variando de 32 a 48%. Dois estudos da Polónia³⁴ e do Reino Unido³⁹ revelaram PAI como a principal causa, ambos com frequências de 41%; um valor muito mais alto do que o esperado de 15 a 25%. No entanto, um outro estudo da Polónia³² tinha PAI como a etiologia menos frequente.

Estudos da América Latina diferem muito de outros subgrupos. Eles têm a mais alta frequência de PAB em comparação com qualquer outro grupo, variando de 50 a 83%, com todos os estudos revelando proporções muito semelhantes. Em Porto

Alegre, RS, Brasil, um estudo prospectivo que foi publicada por Osvaldt et al.⁵⁶ demonstrou que os cálculos biliares eram responsáveis por 77% dos casos de PA, e que o álcool era responsável por apenas 8% dos casos. Uma possível razão para isso é que colelitíase tem uma maior prevalência entre as populações hispano-americanas, nativos americanos e mexicanos do que as populações do leste europeu, chineses, americanos não-hispânicos e afro-americanos.⁵⁷ PAI segue com uma esperada baixa frequência entre 7 e 24%. A PAA tem a frequência mais baixa de todos os grupos, o que é compatível com o padrão menor consumo de álcool destes países em comparação com EUA ou países europeus⁵⁸ ;porém pode refletir também diferenças genéticas na tolerância ao consumo de álcool.

O estudo da África do Sul¹⁷ apresentou um padrão único com a maior frequência para PAA de 70%, seguido por PAB em 15% e PAI em 7%. Estes resultados são consistentes com um estudo anterior de Joanesburgo⁵⁹, levando a crer que provavelmente estes valores encontram-se perto das frequências corretas de etiologia da PA na população Sul-Africana.

Quatro dos cinco estudos dos EUA utilizaram código de alta para avaliar a etiologia da PA, dois^{11, 29} deles apresentaram dados para PAI, ambos com 36% dos casos. O único estudo que avaliou individualmente o prontuários dos pacientes nos EUA foi um estudo prospectivo e multicêntrico que revelou uma frequência de 20% para PAI. Uma possível razão para a elevada frequência de PAI é que os códigos CID-9 CM utilizados neste estudos não têm códigos específicos para distinguir entre as possíveis causas da PA, necessitando contar com a presença de diagnósticos associados para atribuir etiologia o que aumenta o risco de sub codificação.

Nossa meta-análise tem pontos fortes e limitações que devem ser observadas. Fomos capazes de incluir 46 estudos de boa qualidade de 36 países através de uma

pesquisa sistemática exaustiva, com estudos selecionados 2006-2017, para satisfazer os critérios atualizados para o diagnóstico da PA e da determinação das etiologias. Utilizamos um modelo de efeitos aleatórios na metanálise para fornecer uma estimativa mais conservadora. Nossos principais limitações são as seguintes: (1) informações de estudos publicados em outros idiomas além do Inglês, Português e Espanhol limitou-se a dados fornecidos no resumo em língua Inglês; (2) Estimativas globais para as frequências das etiologias resultaram em heterogeneidade entre os estudos que não foi completamente explicado pelas análises de subgrupo meta-análises, provavelmente atribuível à verdadeiras diferenças entre as populações dos estudos; (3) Não é possível excluir a ocorrência de viés de publicação apesar de nossa pesquisa exaustiva da literatura; e (4) informação suficiente para estimar as frequências de etiologias menos comuns AP não foi fornecida pelos estudos disponíveis.

Acredita-se que o aumento da incidência de PA pode estar relacionada com o aumento do diagnóstico, com a solicitação rotineira de amilase na emergência na avaliação dos pacientes com dor abdominal⁶⁰ e com os níveis epidêmicos de obesidade, o que aumenta o risco de PA por formação de cálculos biliares, hipertrigliceridemia, e intervenções de perda de peso⁶¹. A prevalência de cálculos biliares na população é entre 10-20%⁶² e está associada com um risco aumentado de PA 14 a 35 vezes em homens e de 12 a 25 vezes em mulheres⁶³. Mesmo pacientes com litíase vesicular assintomática desenvolverão complicações relacionadas à doença biliar em 1 a 2% por ano⁶⁴, assim colecistectomia pode ser considerada um opção em pacientes jovens expostos a um alto risco cumulativo, especialmente aqueles diagnosticados com microlitíase.

Os pacientes que tiveram um episódio de PA estão em risco de recorrência, a não ser que a causa seja identificada e tratada. Em um estudo recente⁶⁵, durante o seguimento de 42 meses, 24% dos pacientes apresentaram recorrência, 42% das recorrências foram biliar, 12% idiopática, 13% alcoólicas e 6% por hipertrigliceridemia. Taxas de recorrência semelhantes foram descritas no estudo de Lünenburg²⁰, onde 17% dos pacientes apresentaram um segundo episódio de pancreatite. As recorrências ocorreram em 33% dos pacientes com PAA, 12% dos pacientes com doença biliar e 14% dos casos de PAI. No primeiro e no segundo estudo, apenas 44% e 50% dos pacientes, respectivamente, que tinham sido diagnosticados com PAB foram submetidos a colecistectomia depois do episódio índice. Uma revisão sistemática publicada em 2012 sugere que a colecistectomia precoce após um episódio de PAB leve é segura e não apresentou recorrência em comparação com a colecistectomia intervalada (após 40 dias), que foi associada a 18% de readmissão.⁶⁶ A abstinência alcoólica após o primeiro episódio PAA protege contra pancreatite aguda recorrente (RAP), mesmo num longo prazo de seguimento⁶⁷, no entanto ela é raramente alcançada. Estudos que relatam o impacto das intervenções breves intra-hospitalares não resultou na prevenção da RAP^{68,69}. Acompanhamento continuado fora do ambiente hospitalar é recomendado, a fim de reduzir a recorrência da PAA.

11.4 Conclusão

Os cálculos biliares são a principal etiologia da AP em todo o mundo, sendo duas vezes mais freqüente do que a etiologia alcoólica. PAB é substancialmente mais freqüente na América Latina do que em outras regiões. Pouco se sabe sobre as freqüências relativas das causas menos comuns de PA e uma alta prevalência de casos classificados como idiopática permanece. Nestes casos, especialmente aqueles

associados com episódios prévios, devem ser encaminhados para centros de referência para investigações aprofundadas. A disponibilidade crescente de ecografia endoscópica e testes genéticos, bem como um aumento da compreensão das causas raras, tais como pancreatite auto-imune, devem reduzir a proporção de PAI. Estudos futuros devem se concentrar na determinação etiológica cuidadosa.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo e Referência	População	Período do Estudo	Numero de Casos de PA	Idade (média, DP)	Home ns (%)	Biliar	Álcool	Idiopatico
Frey et al. ¹¹	California, USA	1994-01a	70231c	55, ne	46%	22,886	14,299	25,801
Kaya et al. ¹²	Samsun, Turkey	1998-02b	199d	55, 16-92e	50.2%	105	14	51
Bai et al. ¹³	Guangdong, China	1990-05a	2342d	51, 18	48%	1112	203	803
O'Farrell et al. ¹⁴	Ireland, National	1997-04a	6291c	51, 19	56.6%	1409	1205	ns
Mofidi et al. ¹⁵	Edinburgh, Scotland	2000-04a	759d	57, 18-93e	51.1%	359	249	95
Baig et al. ¹⁶	Kolkata; India	2002-03b	45d	30, ne	733%	10	16	6
Anderson et al. ¹⁷	Durban, South Africa	2001-06b	282d	37, 13-73e	66.6%	44	198	21
Wu et al. ¹⁸	USA (National)	2000-01 2004-05a	36178c	53, 18-108e	49.9%	8896	7866	ne
Ellis et al. ¹⁹	North England, UK	2006-07b	963d	57, 41-74e	52.6%	409	277	ne
Lankisch et al. ²⁰	Lüneburg, Germany	1987-04b	532d	56, 18	54%	224	158	106
Sandzén et al. ²¹	Sweden (National)	1988-03a	43415c	60 (45-74)f	54.8%	11,636	2101	ne
Pellegrini et al. ²²	Buenos Aires, Argentina	2004-07a	97d	58, 1.6	51%	48	2	24
Vinklerova et al. ²³	Olomouc, Czech Republic	2006-07a	170d	57, 9-91e	53%	90	53	7
Nojgaard et al. ²⁴	Copenhagen, Denmark	2005a	105d	ne	ns	31	50	20
Losada et al. ²⁵	Temuco, Chile	2005-06a	251d	59, 17.7	46%	210	12	19
Spanier et al. ²⁶	Northern Holland, Netherlands	2003-06b	166d	50, 18-95e	50%	71	30	34
Phillip et al. ²⁷	Munich, Germany	2008b	188d	52 (41-69.8)f	64.4%	65	54	25
Omdal et al. ²⁸	Bergen, Norway	1996-06a	567d	58, 7-98e	47%	283	55	40
Yadav et al. ²⁹	Pennsylvania, USA	1996-05	7456	58, 43-74f	45%	2047	1427	2681
González-González et al. ³⁰	Monterrey, Mexico	6 Yrs nsb	605d	40, ne	40.9%	403	96	44
Shen et al. ³¹	Taiwan (National)	2000-09a	107349c	49, 55g	64.7%	27,289	4766	ne
Bogdan et al. ³²	Trzebnica, Poland	2005-10a	298d	50, 17-91e	70%	80	146	63
Bezmarevic et al. ³³	Belgrado, Serbia	2009-10b	51d	60 (21-80); 64 (19-83)h	66.6%	28	11	4
Gluszek and Koziel ³⁴	Świętokrzyskie Voivodeship, Poland	2011b	1004d	53, 20-90e	62.5%	302	242	414
Stimac et al. ³⁵	North Adriatic Region, Croatia	2000-09a	922d	60, 16	52.9%	558	178	13
Vidarsdottir et al. ³⁶	Reykjavik, Iceland	2010-11b	126d	57, 20-91e	57.9%	53	29	15
Albulushi et al. ³⁷	Muscat, Oman	2006-12a	174d	44, 11	53.4%	61	55	36
Hazra and Gulliford ³⁸	UK (National)	1990-13a	14723c	58 (44-71); 60 (44-74)i	ns	4546	1759	ne
Roberts et al. ³⁹	UK-Wales, (National)	1999-10a	10589c	57, 19.2	41.1%	3903	2327	4359
Vujasinovic et al. ⁴⁰	Gradec, Slovenia	2006-07 2010-12a	250d	50; 69j	ns	77	81	68
Zheng et al. ⁴¹	Beijing, China	2006-	2461d	53, ne	61.4%	1372	246	479

		10a							
Bertilsson et al. ⁴²	Lund; Sweden	2003-12a	1457d	61, 19	53.3%	704	249	431	
Cho et al. ⁴³	Daemyung, South Korea	2011-13b	153d	63, 15.4	ns	76	50	24	
Nesvaderani et al. ⁴⁴	Western Sydney, Australia	2008-11a	932d	50, 16-95e	49.6%	373	205	239	
Kurti et al. ⁴⁵	Tirana, Albania	2005-12a	964d	54, 2-104e	60.8%	362	382	192	
Weitz et al. ⁴⁶	Lübeck, Germany	2008-11a	391d	50, 12.2; 66, 18.7; 61, 17.4k	54.5%	145	123	61	
Ali et al. ⁴⁷	Netherlands (National)	2003-07b	669d	57 (42-70)	54.7%	384	153	108	
Rashidi and Røkke ⁴⁸	Akershus, Norway	2000-09a	670d	58, (6-96); 52 (17-94)l	52.9%	333	95	186	
Parniczky et al. ⁴⁹	Hungary (National)	2010b	600d	ne	55.8%	263	159	98	
Bexelius et al. ⁵⁰	Sweden (National)	2013-14b	6161c	ne	54.9%	2246	682	ne	
Krishna et al. ⁵¹	USA (National)	2006-08a	2016045c	53; 52m	51.3%	440,617	540,648	ne	
Maleszka et al. ⁵²	Sucha Beskidzka, Poland	2002-05	2016045c	53; 52m	51.3%	440,617	540,648	ne	
Papachristou et al. ⁸	USA; Europe; South America; Mexico; and Asia	2009-12a	66d	61, 18	51.5%	38	13	9	
Pongprasobchai et al. ⁵³	Bangkok, Thailand	2013 b	66d	61, 18	51.5%	38	13	9	
Reid et al. ⁵⁴	Kingston, Jamaica	2015-16b	509d	51, 19	48.9%	234	71	87	
Zhu et al. ⁵⁵	Jiangxi, China	2011-14a	250d	58, 17	56%	114	41	37	
		2006-12a	91d	45, 19.64	23%	65	5	12	
		2005-12a	3260d	50, 16.3	52.7%	1914	148	543	

Ne, não especificado; DP, desvio padrão;

^a Estudo retrospectivo

^b Estudo prospectivo

^c Estudo com diagnóstico etiológico pelo código de alta hospitalar

^d Estudo com revisão de prontuário ou prospectivo

^e Alcance ao invés de DP

^f Mediana e valores entre percentil 25 e 75.

^g Média de idade para PA nos anos de 2000 e 2008 respectivamente

^h Média de idade e alcance para PA grave e leve respectivamente

ⁱ Média de idade e valores entre percentis 25-75 para homens e mulheres respectivamente.

^j Média de idade para etiologia alcoólica e biliar

^kMédia e DP para alcoólica, biliar e idiopática

^lMédia e alcance para coorte retrospectiva e prospectiva respectivamente.

^mMédia de idade no período de 2002-05 e 2009-12 respectivamente

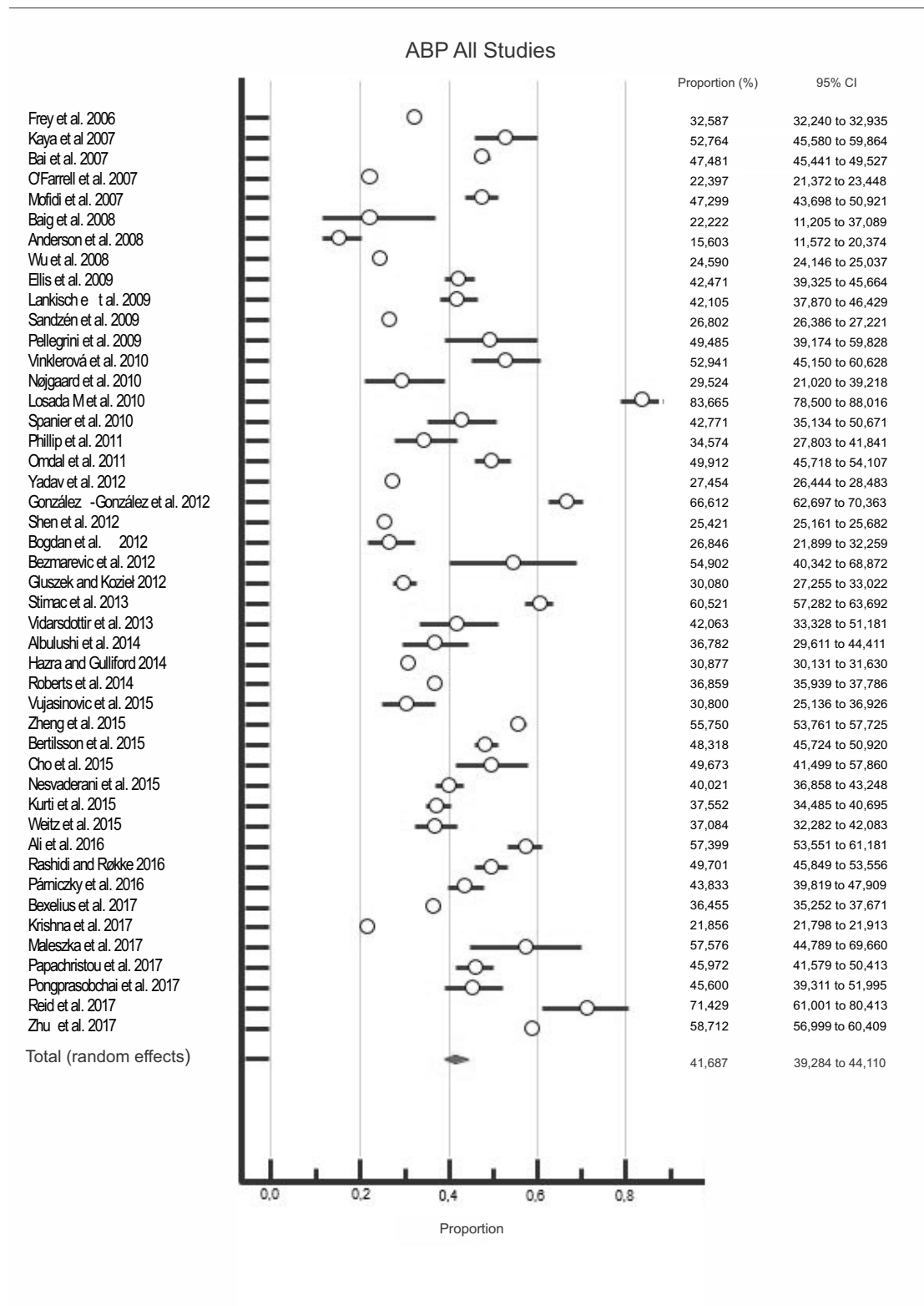


Figura 1. Forest Plot representando a frequência de pancreatite aguda biliar em todos os estudos..

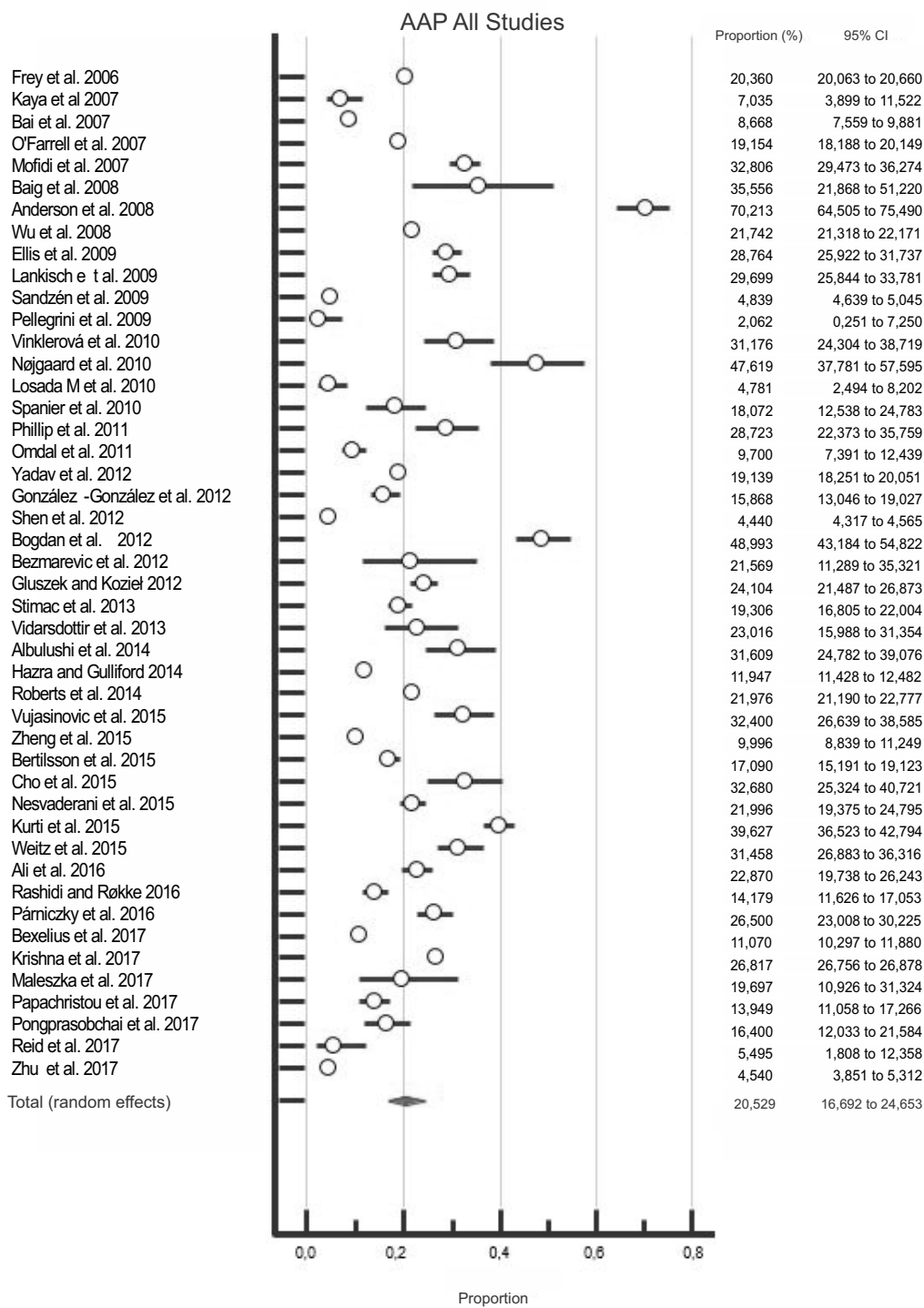


Figura 2. Forest Plot representando a frequência de pancreatite aguda alcoólica em todos os estudos.

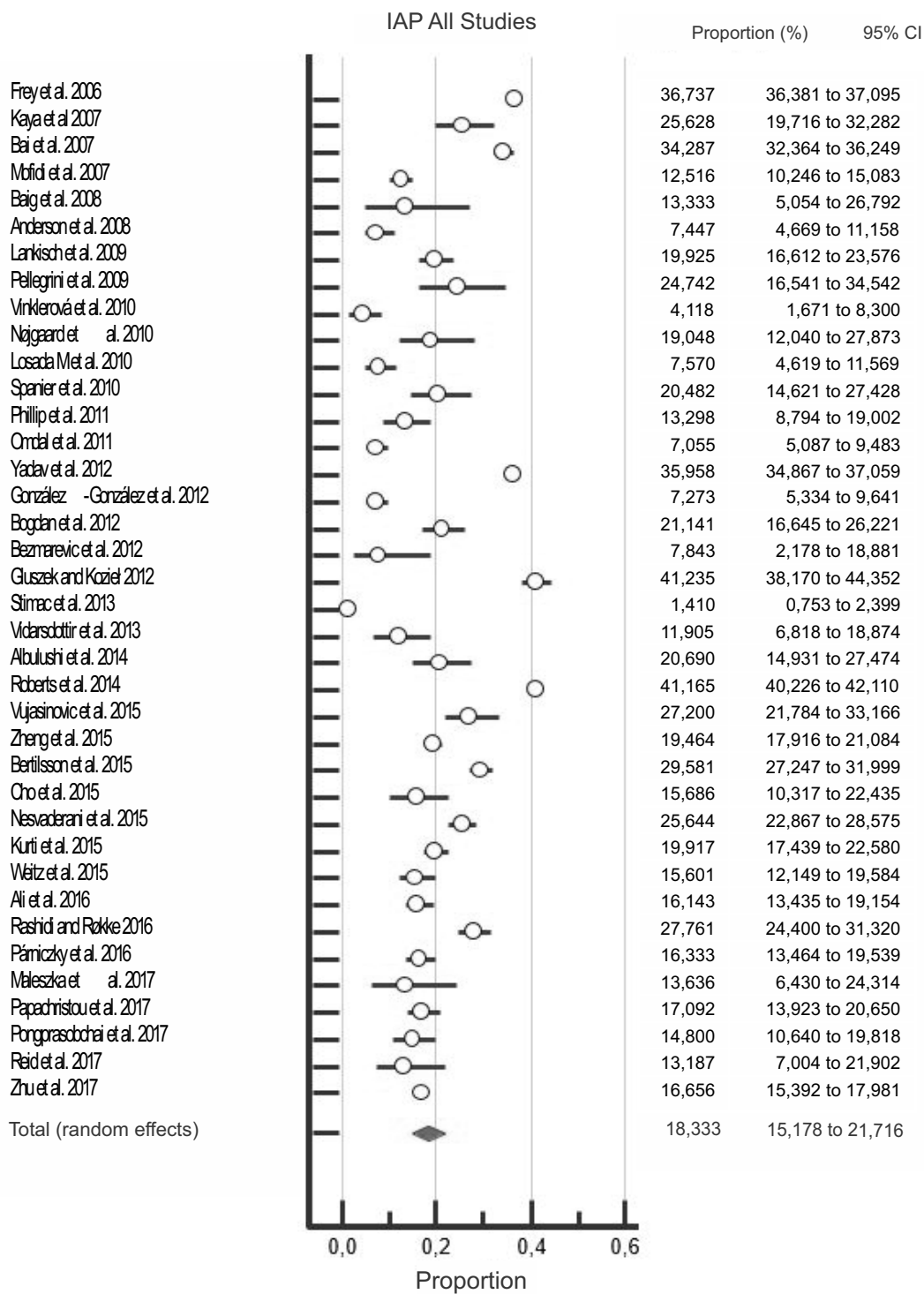


Figura 3. Forest Plot representando a frequência de pancreatite aguda idiopática em todos os estudos com dados disponíveis.

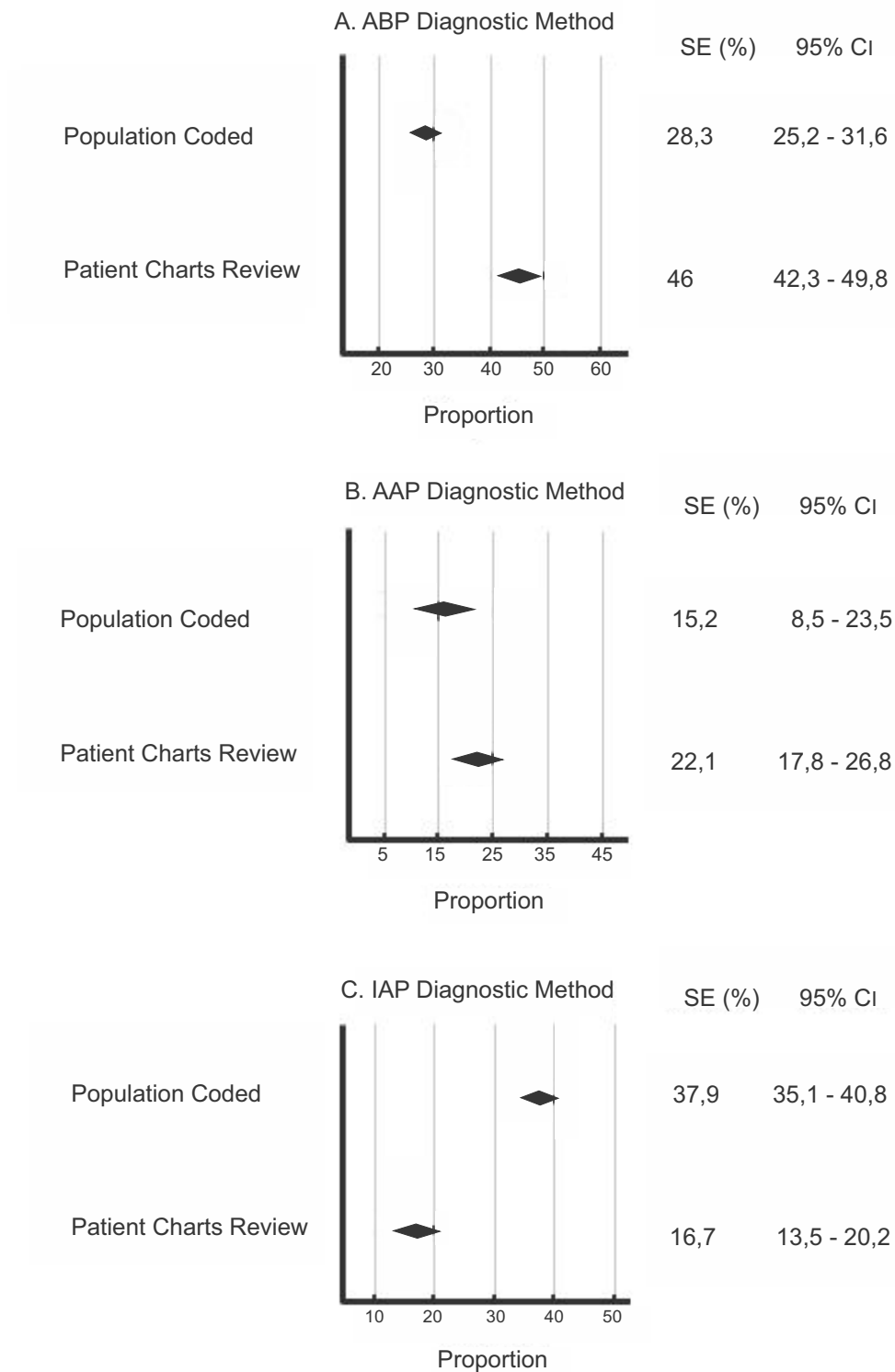


Figura 4 A-C. representação das medidas de efeito sumário combinadas entre os grupos de estudos com diagnóstico por código de alta hospitalar e os estudos com diagnóstico por revisão de prontuário ou prospectivos para pancreatite aguda biliar, pancreatite aguda alcoólica e pancreatite aguda idiopática.

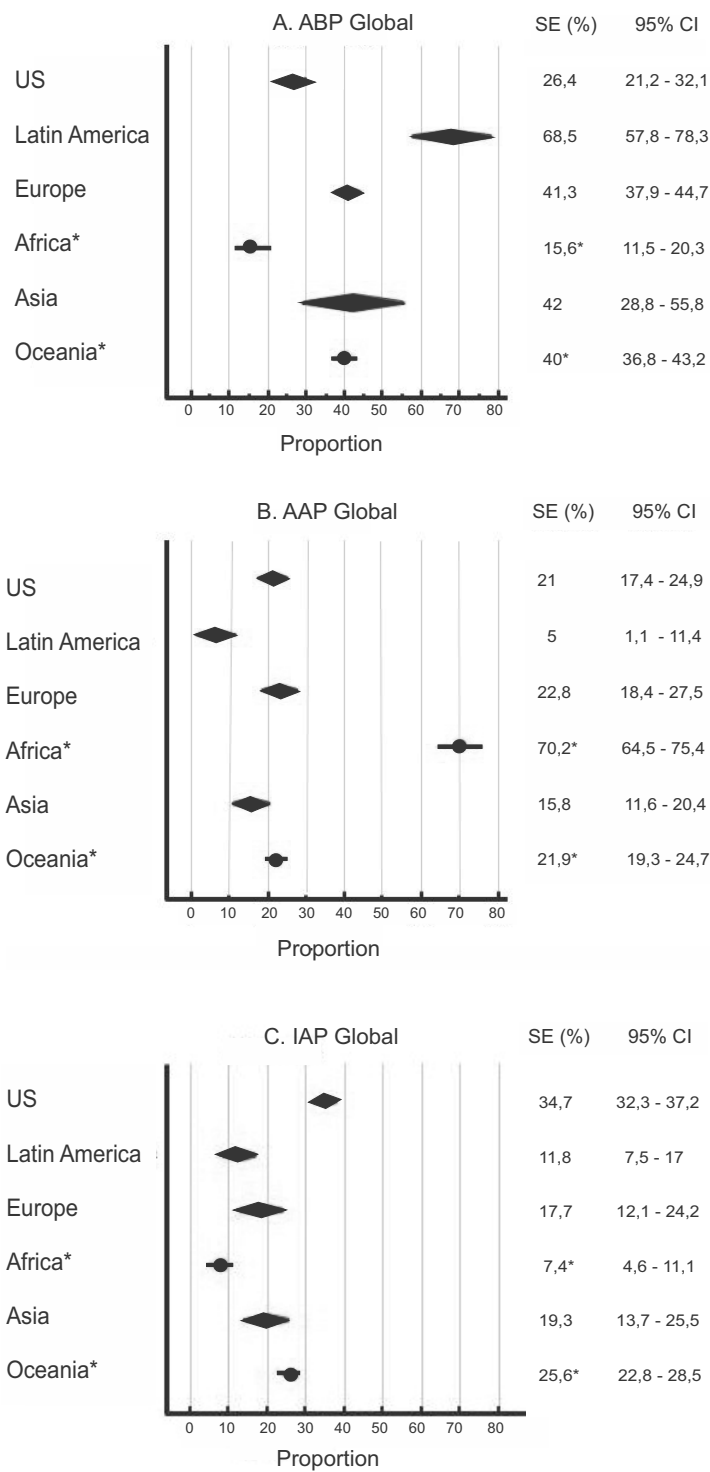


Figure 5 A-C. Representação das medidas de efeito sumário combinadas entre os subgrupos por região geográfica para pancreatite aguda biliar, pancreatite aguda alcoólica e pancreatite aguda idiopática. * representação de apenas um estudo nos casos da Africa e Oceania.

Tabela 2. Outras causas de PA

Referência	No. de casos de PA	Drogas	Hiperlipidemia	CPR E	Traum a	Hipercalcemia	Infeccio sa	Neoplasia	Outras	Total	(%)
Kaya et al. ¹²	199	7	9	0	5	2	5	0	1	29	14.6
Bai et al. ¹³	2342	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	224a	224	9.6
O'Farrell et al. ¹⁴	6291	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	3729b	3729	59.3
Mofidi et al. ¹⁵	759	ne	ne	19	ne	ne	ne	ne	37	56	7.4
Baig et al. ¹⁶	45	0	0	4	9	0	0	0	0	13	28.9
Anderson et al. ¹⁷	282	0	26	0	0	1	16	0	2	45	16.0
Ellis et al. ¹⁹	963	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	277b	277	28.8
Lankisch et al. ²⁰	532	ne	ne	43	ne	ne	ne	ne	1e	44	8.3
Sandzén et al. ²¹	43,415	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	29,678b	29,678	68.3
Pellegrini et al. ²²	97	2	0	11	0	1	0	4	5c	23	23.7
Vinklerova et al. ²³	170	9	2	6	0	0	1	1	1d	20	11.8
Nojgaard et al. ²⁴	105	ne	ne	4	ne	ne	ne	ne	6	10	9.5
Losada et al. ²⁵	251	0	9	0	0	1	0	0	0	10	4.0
Spanier et al. ²⁶	166	6	1	19	0	0	0	4	1d	31	18.7
Phillip et al. ²⁷	188	8	2	6	5	0	0	0	1f	22	11.7
Omdal et al. ²⁸	567	ne	ne	20	ne	ne	ne	ne	48i	68	12.0
Yadav et al. ²⁹	7456	0	ne	ne	0	ne	0	ne	1113s	1113	14.9
González-González et al. ³⁰	605	0	47	13	2	0	0	0	0	62	10.2
Bogdan et al. ³²	298	0	0	0	0	0	0	9	0	9	3.0
Bezmarevic et al. ³³	51	0	6	1	0	0	0	1	0	8	15.7
Gluszek and Koziel ³⁴	1004	0	0	7	0	0	0	10	0	17	1.7
Stimac et al. ³⁵	922	ne	56	ne	ne	ne	ne	ne	130h	186	20.2
Vidarsdottir et al. ³⁶	126	8	ne	12	ne	ne	ne	ne	7	27	21.4
Albulushi et al. ³⁷	174	3	6	2	1	3	2	0	1e	18	10.3
Roberts et al. ³⁹	10,589	ne	947	ne	161	61	ne	21	39	1229	11.6
Vujasinovic et al. ⁴⁰	250	9	4	6	0	0	0	3	2d	24	9.6
Zheng et al. ⁴¹	2461	0	255	ne	0	ne	ne	ne	109j	364	14.8
Bertilsson et al. ⁴²	1457	30	ne	ne	ne	0	0	0	42k	72	4.9
Cho et al. ⁴²	153	0	1	0	0	0	0	2	0	3	2.0
Nesvaderani et al. ⁴⁴	932	23l	9	36	4	ne	ne	4	28m	105	11.3
Kurti et al. 2015 ⁴⁵	964	0	19	0	4	0	4	0	2n	29	3.0
Weitz et al. ⁴⁶	391	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	62a	62	15.9
Ali et al. ⁴⁷	669	ne	ne	0	0	0	0	0	24o	24	3.6
Rashidi and Røkke ⁴⁸	670	26	14	21	1	0	2	10	7p	81	12.1
Parniczky et al. ⁴⁹	600	ne	37	22	ne	ne	ne	ne	21	80	13.3
Krishna et al. ⁵¹	201,6045	ne	ne	ne	ne	ne	ne	4164	25,1224q	255,388	12.7
Maleszka et al. ⁵²	66	0	5	1	0	0	0	0	0	6	9.1
Papachristou et al. ⁸	509	ne	25	61	ne	ne	ne	ne	31	117	23.0
Pongprasobchai et al. ⁵³	250	ne	ne	35	ne	ne	ne	ne	24	59	23.6
Reid et al. ⁵⁴	91	0	2	6	0	0	1	0	0	9	9.9
Zhu et al. ⁵⁵	3260	ne	467	ne	ne	ne	ne	ne	188r	655	20.1

CPRE, colangiografia endoscópica retrógrada; ne, não especificado

-
- ^a Todas as outras causas que não biliar, alcoólica e idiopática sem especificação
- ^b Todas as outras causas que não biliar e alcoólica sem especificação
- ^c Pancreas divisum 1, hipertonia esfíncter Oddi 1, papilite 1, obstrução de stent 1, doença inf intestinal 1.
- ^d Pancreas divisum
- ^e Lupus eritematoso sistêmico (LES)
- ^f Causas genéticas
- ^h Todas as outras causas que não biliar, alcoólica e hiperlipidemia
- ⁱ Todas as outras causas que não biliar, alcoólica, idiopática e CPER sem especificação
- ^j Infecciosa, CPER, tumor, LES, ipercalcemia, sem especificação
- ^k CPRE, hiperlipidemia e trauma em quantidade não especificada.
- ^l Drogas implicadas: corticoesteroides 7, codeína 6, azatioprina 3, outras 7.
- ^m hipertonia esfíncter Oddi 3 , pancreas divisum 3, miscelania 22
- ⁿ PA Autoimune
- ^o Drogas e hipertrigliceridemia em quantidade não especificada
- ^p Pancreas divisum 4, PA pós operatória 3.
- ^q Anomalias pancreáticas 4647, Pancreatite crônica 246577
- ^r Etiologia mista 57, miscelania 131.
- ^s Etiologia mista 1,8%, neoplasia pancreática 0,8%, ença reumática sistêmica 1,3%, pos-CPER 6%, causas metabólicas 6,8% and pós-operatório 0,8%.
-

Referências

1. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-820.
2. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259.
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17:155-165.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
5. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
7. University of Ottawa. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Last accessed January 1, 2018.
8. Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, et al. Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience

- (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2017;30:106-113.
9. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *Ann Math Stat* 1950;21:607-611.
 10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-188.
 11. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006;33:336-344.
 12. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3090-3094.
 13. Bai Y, Jia L, Wang B, et al. Acute pancreatitis in the Guangdong Province, China. *Digestion* 2007;75:74-79.
 14. O'Farrell A, Allwright S, Toomey D, et al. Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population, 1997-2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis? *J Public Health (Oxf)* 2007;29:398-404.
 15. Mofidi R, Madhavan KK, Garden OJ, et al. An audit of the management of patients with acute pancreatitis against national standards of practice. *Br J Surg* 2007;94:844-848.
 16. Baig SJ, Rahed A, Sen S. A prospective study of the aetiology, severity and outcome of acute pancreatitis in Eastern India. *Trop Gastroenterol* 2008;29:20-22.

17. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, et al. Acute pancreatitis: demographics, aetiological factors and outcomes in a regional hospital in South Africa. *S Afr J Surg* 2008;46:83-86.
18. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-1703.
19. Ellis MP, French JJ, Charnley RM. Acute pancreatitis and the influence of socioeconomic deprivation. *Br J Surg* 2009;96:74-80.
20. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-2805; quiz 2806.
21. Sandzen B, Rosenmuller M, Haapamaki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988 - 2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality - a register study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:18.
22. Pellegrini D, Pankl S, Finn BC, et al. Acute pancreatitis. Analysis of 97 patients. *Medicina* 2009;69:239-245.
23. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, et al. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2977-2981.
24. Nojgaard C, Bendtsen F, Matzen P, et al. The aetiology of acute and chronic pancreatitis over time in a hospital in Copenhagen. *Dan Med Bull* 2010;57:A4103.
25. Losada MH, Muñoz CC, Burgos SL, et al. Retrospective review of 251 patients with acute pancreatitis. *Revista Chilena de Cirugía* 2010;62:557-563.
26. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, et al. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology* 2010;10:222-228.

27. Phillip V, Huber W, Hagemes F, et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:995-1000.e1003.
28. Omdal T, Dale J, Lie SA, et al. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1389-1398.
29. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096-1103.
30. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, et al. Características clínicas de la pancreatitis aguda en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:167-173.
31. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas* 2012;41:696-702.
32. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, et al. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir* 2012;84:70-75.
33. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2012;12:337-343.
34. Gluszek S, Koziel D. Prevalence and progression of acute pancreatitis in the Swietokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir* 2012;84:618-625.
35. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the North Adriatic region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:5.

36. Vidarsdottir H, Moller PH, Vidarsdottir H, et al. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1068-1075.
37. Albulushi A, Siddiqi A, Alqarshoubi I, et al. Pattern of acute pancreatitis in a tertiary care center in Oman. *Oman Med J* 2014;29:358-361.
38. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e295-e301.
39. Roberts SE, Thorne K, Evans PA, et al. Mortality following acute pancreatitis: social deprivation, hospital size and time of admission: record linkage study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:153.
40. Vujasinovic M, Makuc J, Tepes B, et al. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:9150-9155.
41. Zheng Y, Zhou Z, Li H, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas* 2015;44:409-414.
42. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors that affect disease progression after first attack of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1662-1669.e1663.
43. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 2015;15:87.
44. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015;23:68-74.

45. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, et al. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed* 2015;27:376-379.
46. Weitz G, Woitalla J, Wellhoner P, et al. Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive episodes. *JOP* 2015;16:171-175.
47. Ali UA, Issa Y, Hagensars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:738-746.
48. Rashidi M, Røkke O. Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines. *World J Gastroenterol* 2016;22:2104-2110.
49. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11:e0165309.
50. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis - a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol* 2017;17:36.
51. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017;46:482-488.
52. Maleszka A, Dumnicka P, Matuszyk A, et al. The diagnostic usefulness of serum total bile acid concentrations in the early phase of acute pancreatitis of varied etiologies. *Int J Mol Sci* 2017;18:106.
53. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, treatment, and outcome of acute pancreatitis in Thailand: the first comprehensive review

- using revised atlanta classification. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:3525349.
54. Reid GP, Williams EW, Francis DK, et al. Acute pancreatitis: a 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann Med Surg* 2017;20:103-108.
 55. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. *Pancreas* 2017;46:504-509.
 56. Osvaldt AB, Viero P, Costa MSB, et al. Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg* 2001;86:158-161.
 57. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981-996.
 58. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014.
 59. John KD, Segal I, Hassan H, et al. Acute pancreatitis in Sowetan Africans. A disease with high mortality and morbidity. *Int J Pancreatol* 1997;21:149-155.
 60. Yadav D, Ng B, Saul M, et al. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:383-389.
 61. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33:374-382.
 62. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-187.

63. Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:466-473.
64. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399-404.
65. Stigliano S, Belisario F, Piciucchi M, et al. Recurrent biliary acute pancreatitis is frequent in a real-world setting. *Dig Liver Dis* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.011>.
66. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860-866.
67. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848-855.
68. Beagon C, Bhatt NR, Donnelly SM, et al. The impact of social work intervention in alcohol-induced pancreatitis in Ireland: a single-center experience. *Alcohol Alcohol* 2015;50:438-443.
69. Nikkola J, Laukkarinen J, Huhtala H, et al. The intensity of brief interventions in patients with acute alcoholic pancreatitis should be increased, especially in young patients with heavy alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 2017;52:453-459.

12 Considerações Finais

O resultado desta metanálise confirma a expectativa da alta frequência de PAB, especialmente na América Latina, que apresenta um perfil etiológico distinto, associado à baixa frequência de PAA. A avaliação diagnóstica deve ser realizada a fim de excluir causa biliar, nos casos de PA, iniciando com dosagem de transaminases (AST e ALT) e ecografia abdominal. Muitas vezes, em função das limitações do método a sensibilidade da ecografia abdominal é reduzida. Nestes casos é importante considerar repetir a ecografia após melhora clínica, e, se negativa, ultrassonografia endoscópica.

Importante atentar para o fato de que grandes estudos populacionais, apesar da sua capacidade de oferecer dados e um número de pacientes muito significativo, parecem apresentar resultados menos acurados, uma aproximação da realidade que deve ser interpretada com cautela. Nos estudos com revisão de prontuários, os casos de PA que permanecem sem classificação etiológica ficam em torno de 16%, uma proporção considerada adequada, porém o desafio permanece de reduzir cada vez mais estes casos e possibilitando o tratamento da causa possamos diminuir os casos de pancreatite recorrente.

13 Anexos

13.1 Adapted Version of a Modified Newcastle-Ottawa Scale for Single Use in Specific Context

Modified Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

0 = Definitely no (high risk of bias)
1 = Mostly no
2 = Mostly yes
3 = Definitely yes (low risk of bias)

→ **Domain of evaluation: Methods for selecting study participants (i.e. Selection bias)**

1- Is the source population (cases, controls, cohorts) appropriate and representative of the population of interest?

Example of **low risk of bias**: A consecutive sample or random selection from a population that is representative of the condition under study (i.e. multiple centers or a regional reference center).

Example of **moderate risk of bias**: A consecutive sample or random selection from a population that is not highly representative of the condition under study.

Example of **high risk of bias**: The source population cannot be defined or enumerated (i.e. volunteering or self-recruitment).

→ **Domain of evaluation: Methods to control confounding (i.e. Performance bias)**

2- Is the sample size adequate? (values of 0 and 1)

Example of **low risk of bias**: More than 500 patients

Example of **high risk of bias**: Sample size was small

3- Did the study identify and adjust for any variables or confounders that may influence the outcome?

Example of **low risk of bias**: The study identified and adjusted for all possible confounders that may influence estimates of association between exposure and outcome (i.e. Was the patient being treated for a acute pancreatitis for the first time? Did the study identify recurrence in the same patient? Does the study separate acute pancreatitis from chronic pancreatitis?)

Example of **moderate risk of bias**: The study identified and reported possible variables that may influence the outcome but did not explore the interaction.

Example of **high risk of bias**: The study either did not report any variables of influence or acknowledge variables of influence when it was clear they were present.

→ **Domain of evaluation: Statistical methods (i.e. Detection bias)**

4- Did the study use appropriate statistical analysis methods relative to the outcome of interest?

Example of **low risk of bias**: The study reported use of appropriate statistical analysis as required (i.e. adjusting for an unbalanced distribution of a specific covariate among sexes, or correcting for multiple testing error)

Example of **moderate risk of bias**: The study either used correct statistical methods but did not report them well, or used the incorrect methods but reported them in detail.

Example of **high risk of bias**: The study did not use appropriate statistical analysis as required (i.e. did not adjust for an unbalanced distribution of a specific covariate among sexes, or correct for multiple testing error when necessary) or did not report them adequately.

5- Is there little missing data and did the study handle it accordingly?

Example of **low risk of bias**: The study acknowledged missing data (regarding etiology of acute pancreatitis) to be less than 10% and specified the method of handling it.

Example of **moderate risk of bias**: The study either had greater than 15% but they specified the method they used to handle it.

Example of **high risk of bias**: The study had greater than 15% missing data and did not handle it at all.

→ **Domain of evaluation: Methods for measuring outcome variables (i.e. Information bias)**

6- Is the methodology of the outcome measurement explicitly stated and is it appropriate?

Example of **low risk of bias**: The study provides a detailed description of the outcome measure(s) which are appropriate for the outcome of interest (i.e. there was an active search for the etiology of acute pancreatitis case by case)

Example of **moderate risk of bias**: The study provides a somewhat complete description of outcome measurements and they are justified.

Example of **high risk of bias**: The study provides limited information on the methods of measuring the outcome and the measure is not appropriate considering the outcome (i.e. etiologic diagnosis was defined by code registry without reviewing individual records)

7- Is there an objective assessment of the outcome of interest?

Example of **low risk of bias**: The study used objective methods to discern the outcome status of participants (i.e. laboratory measurements, medical records).

Example of **moderate risk of bias**: The study relied on subjective data as the primary method to discern outcome status of participants (i.e. self-report).

Example of **high risk of bias**: The study had limited reporting about assessment of outcomes.

13.2 Answers for the modified Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses for single use in specific context.

Estudo ID	Answers by question							T
	1	2	3	4	5	6	7	
Frey et al. 2006	3	1	3	3	3	1	3	17
Kaya et al 2007	3	0	2	3	3	3	3	17
Bai et al. 2007	3	1	3	3	3	2	3	18
O'Farrell et al. 2007	3	1	3	3	3	1	3	17
Mofidi et al. 2007	3	1	3	3	3	2	3	18
Baig et al. 2008	2	0	2	3	3	3	3	16
Anderson et al. 2008	2	0	1	3	3	3	3	15
Wu et al. 2008	3	1	1	3	3	1	3	15
Ellis et al. 2009	3	1	1	3	3	3	3	17
Lankisch et al. 2009	3	1	3	3	3	3	3	19
Sandzén et al. 2009	3	1	3	3	3	1	3	17
Pellegrini et al. 2009	2	0	3	3	3	2	3	16
Vinklerová et al. 2010	3	0	3	3	3	2	3	17
Nøjgaard et al. 2010	2	0	3	3	3	2	3	16
Losada M et al. 2010	3	0	2	3	3	2	3	16
Spanier et al. 2010	3	0	3	3	2	3	3	17
Phillip et al. 2011	2	0	2	3	3	3	3	16
Omdal et al. 2011	3	1	3	3	3	2	3	18
Yadav et al. 2012	3	1	3	3	3	1	3	17
González-González et al. 2012	3	1	3	3	3	3	3	19
Shen et al. 2012	3	1	3	3	3	1	3	17
Bogdan et al. 2012	3	0	2	3	3	2	3	16
Bezmarevic et al. 2012	2	0	2	3	3	3	3	16
Gluszek and Koziel 2012	3	1	1	3	3	3	3	17
Stimac et al. 2013	3	1	3	3	3	2	3	18
Vidarsdottir et al. 2013	3	0	3	3	3	3	3	18
Albulushi et al. 2014	2	0	3	3	3	2	3	16
Hazra and Gulliford 2014	3	1	3	3	2	1	3	16
Roberts et al. 2014	3	1	2	3	2	1	3	15
Vujasinovic et al. 2015	2	0	2	3	3	2	3	15
Zheng et al. 2015	3	1	3	3	3	2	3	18
Bertilsson et al. 2015	3	1	3	3	3	2	3	18
Cho et al. 2015	2	0	3	3	3	3	3	17
Nesvaderani et al. 2015	3	1	3	3	1	2	3	16
Kurti et al. 2015	3	1	2	3	2	2	3	16
Weitz et al. 2015	3	0	3	3	3	2	3	17
Ali et al. 2016	3	1	3	3	3	3	3	19
Rashidi and Røkke 2016	3	1	0	3	3	3	3	16
Párniczky et al. 2016	3	1	3	3	3	3	3	19
Bexelius et al. 2017	3	1	3	3	3	2	3	18
Krishna et al. 2017	3	1	2	3	3	1	3	16
Maleszka et al. 2017	2	0	3	3	3	3	3	17
Papachristou et al. 2017	3	1	3	3	3	3	3	19
Pongprasobchai et al. 2017	2	0	2	3	3	2	3	15
Reid et al. 2017	2	0	3	3	3	2	3	16
Zhu et al. 2017	3	1	2	3	3	2	3	17