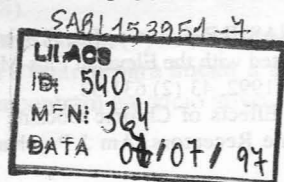


O pâncreas na desnutrição protéico-calórica na infância



SINOPSE

A disfunção pancreática tem sido freqüentemente associada à desnutrição protéico-calórica e aparece mais freqüentemente quando há uma ingesta relativamente alta de alimentos ricos em amido, com deficiência na ingesta de proteínas. As alterações pancreáticas encontradas são globais. Há diminuição do número e tamanho de algumas organelas intracelulares, com marcada depressão nos níveis e na atividade das enzimas lipase, amilase, tripsina, quimotripsina e ribonuclease, além de atrofia, fibrose e calcificações do órgão. Hipoalbuminemia, hiperglobulinemia e esteatorréia são achados também freqüentes em pacientes com desnutrição. A dosagem de tripsinogênio catiônico sérico é um método bastante acurado para o diagnóstico de insuficiência pancreática. Atualmente, tem-se dado destaque para o esteatócrito como método de triagem. Com aporte dietético adequado, a deficiência enzimática desaparece progressivamente, na maioria das vezes não sendo necessária a utilização de enzimas pancreáticas exógenas.

UNITERMOS: Pâncreas, Desnutrição Protéico-calórica, Kwashiorkor, Insuficiência Pancreática.

ABSTRACT

Pancreatic dysfunction has been frequently recorded in protein-energy malnutrition, and appears more frequently when there is a relatively high caloric intake from starchy foods with insufficient protein intake. The pancreas alterations are extensive. There are diminution in the number and size of some intracellular organelles, with marked decrease in levels of the enzymes lipase, amylase, trypsin, chymotrypsin and ribonuclease, as well as pancreatic atrophy, fibrosis and calcification. Hypoalbuminemia, hyperglobulinemia and steatorrhea are also found in many undernutrition patients. The measurements of serum cationic trypsinogen levels are the most careful method to detection of pancreatic insufficiency.

* Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

** Mestre em Pediatria e Professor Assistente do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Trabalho realizado no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Kátia Fassina
Av. Benjamin Constant, 926/201 – CEP 90550-001 – Porto Alegre – RS – Fone: 342-2320

KÁTIA FASSINA*
LUCIANE CRISTINE MALLMANN*
JAIME DA SILVA FERNANDES*
RENATO TERMIGNONI**

ce, however the steatocrit test is useful to screening this disease. Enzymatic deficiency disappears progressively with adequate diet intake and in most times it isn't necessary to use exogen pancreatic enzymes.

KEY WORDS: *Pancreas, Protein-Calorie Malnutrition, Kwashiorkor, Pancreatic Insufficiency.*

INTRODUÇÃO

A disfunção pancreática tem sido freqüentemente associada à desnutrição protéico-calórica (1-3). O *turnover* de proteínas no pâncreas está entre os mais elevados do organismo humano, e portanto não é surpreendente que este órgão seja rapidamente afetado em estados onde existe privação de proteínas (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8).

Como um órgão-chave do sistema digestivo, o pâncreas requer nutrição ideal para a síntese de suas enzimas. Não havendo substrato suficiente, há uma insuficiência na produção enzimática, o que provavelmente desempenhe papel especial na continuação do ciclo diarreia-desnutrição-má absorção (1-3).

Os efeitos patológicos da desnutrição sobre este órgão foram bem avaliados em estudos de necrópsia em crianças com kwashiorkor (9-11) e as alterações na função pancreática foram extensivamente observadas (1, 3, 7, 8, 12, 13, 14, 15). Foram realizadas também observações experimentais com animais, as quais estabeleceram correlações com as alterações fisiopatológicas do pâncreas em humanos (16, 17).

Esta revisão objetiva reunir informações que ressaltem o real envolvimento do pâncreas na desnutrição.

ETIOLOGIA

A desnutrição protéica é mais facilmente reconhecida quando há uma ingesta calórica relativamente alta de alimentos ricos em amido, com deficiência na ingesta de proteínas (6,18). Possivelmente, a dieta rica em carboidratos, normalmente adotada nas circunstâncias de deficiência protéica, leva a uma demanda aumentada das enzimas pancreáticas, potencializando o efeito inicial da dieta hipoprotéica (7, 18).

Os estudos de Vèghelyi e Davies, em 1948, já demonstravam que, nas crianças com desnutrição grave, o pâncreas tinha sua estrutura irreversivelmente alterada, sendo o resultado final a insuficiência pancreática (9,19). Alguns trabalhos posteriores, que estudaram um número limitado de enzimas sob condições basais, também indicaram que o pâncreas era afetado no kwashiorkor, sendo isto responsável pelas anormalidades digestivas observadas, o que é aceito até hoje (13-15).

É provável que as alterações nos níveis das enzimas pancreáticas dependam do tempo e do grau da lesão ou dano ao pâncreas, causado pelo déficit protéico a que foi submetida a criança (12). Sendo assim, a desnutrição é considerada a causa mais freqüente de insuficiência pancreática (12, 20, 21).

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

Vários estudos têm demonstrado a relação entre desnutrição protéico-calórica e insuficiência pancreática. Thompson e Trowell, em 1952, testaram a atividade das enzimas pancreáticas nos conteúdos alimentares duodenais de crianças com kwashiorkor, chegando à conclusão de que há uma marcada depressão nas atividades da lipase e amilase, comparadas com controles e com crianças com kwashiorkor em recuperação (13). A insuficiência pancreática levaria de 7 a 14 dias após o início da ingesta hipoprotéica para aparecer, e quanto mais jovem o indivíduo, mais cedo os sintomas começariam (19).

É conhecido que os aminoácidos essenciais à secreção pancreática estão reduzidos no plasma de crianças com kwashiorkor (22, 23). Esta deficiência, provavelmente, limita o número de substratos para a síntese das enzimas, e seria interessante determinar a quantidade e a proporção de carboidratos e proteínas que determinariam o grau de envolvimento pancreático (8). É desconhecida, também, a freqüência com que a disfunção pancreática ocorre na desnutrição ou o grau e duração necessários para que a disfunção ocorra (3). Presumivelmente, quanto mais prolongado e extenso o período de desnutrição, mais intensa é a agressão. A subsequente resposta inflamatória no pâncreas exócrino resulta em uma depleção final das reservas pancreáticas, atrofia progressiva e insuficiência do órgão (1).

Vèghelyi e Kèmeny notaram que as enzimas diminuem, desaparecendo seqüencialmente, sendo a lipase a primeira a ser afetada, seguida pela tripsina, quimotripsina e amilase (24). Subseqüentemente, estudos confirmaram que a deficiência é severa, e avaliaram, além das enzimas, o volume e o pH do suco pancreático. Barbezat e Hansen, em 1968, pesquisaram crianças marasmáticas, vendo que volume, pH e produção de bicarbonato do suco pancreático não diferiam daqueles encontrados nos controles. No entanto, a atividade enzimática basal (lipase e amilase) estava marcadamente reduzida (8). Danus et al., em 1970, estudaram o volume e o pH do suco pancreático

e as enzimas amilase, lipase, tripsina, quimotripsina e ribonuclease em pacientes com kwashiorkor e com marasmo. O volume e o pH não foram afetados, mas a produção enzimática estava grosseiramente diminuída (25). O fato de o volume e o pH do suco pancreático não estarem alterados sugere que as células ductais responsáveis pelo fluxo e pela secreção de bicarbonato não foram afetadas (8, 25).

Bras, em 1957, notou que a ausência de grânulos de zimogênio é a primeira alteração a ocorrer, o que refletiria a falta de atividade secretória da glândula, como resultado da deficiência protéica. Isto presumivelmente resultaria em atrofia das células acinares e, nos estágios mais avançados, fibrose (10). Esta particular vulnerabilidade do pâncreas pode provavelmente ser explicada pelo grande *turnover* protéico deste órgão (18).

Um questionamento a ser feito é: sendo o pâncreas exócrino largamente afetado, por que não poderia o pâncreas endócrino também sê-lo?

A desnutrição crônica provavelmente contribui para as anormalidades funcionais e estruturais no pâncreas de adultos, incluindo *diabetes mellitus* (18). Em geral, o *diabetes* que ocorre nas populações desnutridas é do tipo insulino-dependente, com necessidades insulínicas variáveis, e está também associado com cetose (26). Contrário a isto, nos aborígenes australianos, o tipo mais comum é o não-insulino-dependente (27). Por fim, achados de necrópsia mostraram evidências de que a secreção pancreática endócrina está realmente afetada (28).

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Várias alterações estruturais pancreáticas foram observadas em estudos de necrópsia. Em 1981, Henning observou que durante a terceira semana pós-parto ocorreram as maiores alterações de desenvolvimento da celularidade e da atividade enzimática no trato digestivo de ratos, incluindo intestino, fígado e pâncreas (29). Baseado nisto, Firmansyah, em 1989, realizou um estudo experimental com ratos desnutridos, observando que o peso corporal e dos órgãos estava reduzido em relação aos controles, sendo que o pâncreas apresentava-se hipotrófico e hipoplásico (16).

Shaper, em 1960, já havia observado alterações anatômicas importantes no pâncreas de crianças que morreram por desnutrição protéico-calórica, e citou também evidências clínicas e laboratoriais consideráveis de que a deficiência de proteínas poderia produzir lesões pancreáticas tais como: atrofia, fibrose e calcificações (18).

Estudos antigos sobre histologia e estrutura do pâncreas exócrino em crianças desnutridas já revelavam extrema atrofia celular, marcada diminuição na concentração de zimogênio, vacuolização celular, metaplasia epitelial ocasional e dilatação cística dos ductos (30). Um aumento definido de fibrose, variando de graus mínimos até a alteração total do órgão, foi observado em indivíduos com desnutrição prolongada (10, 17, 18, 28). Nos estágios

iniciais há fibrose perilobular e periductal, enquanto nos estágios mais avançados há fibrose interacinar, acarretando obliteração do lóbulo (18). Exames histológicos revelaram, em várias crianças, que as células acinares tornam-se pequenas, atróficas e angulares, separadas umas das outras. Uma porção considerável do citoplasma desaparece, apresentando poucos ou nenhum grânulo secretor (17). A microscopia eletrônica mostrou alterações no retículo endoplasmático rugoso e grandes variações no tamanho e na forma das mitocôndrias, que estavam em número reduzido (11).

Brooks, em 1993, observou extensa atrofia das ilhotas de Langerhans e regressão de células acinares. Nos casos de atrofia severa das ilhotas, o núcleo parecia aumentado e o citoplasma, reduzido. Na microscopia eletrônica, os quatro tipos de células endócrinas (A, D, PP e B) puderam ser identificados. As células A mostraram perda de detalhes celulares, vesiculações, perda de membrana e intumescimento mitocondrial. As células D apresentavam grânulos grandes, de densidade eletrônica moderada, intumescimento mitocondrial, lesão da membrana celular e vesiculações. As células PP apresentavam vários pequenos grânulos densos, com um halo estreito uniforme; algumas apresentavam intumescimento mitocondrial e vesiculação importante. As células B apresentavam grânulos contendo cristais e corpos não-cristalinos de baixa densidade eletrônica. Isto indica que grânulos de insulina podem ser observados nestas células, mesmo em crianças severamente desnutridas. Apesar de algumas células B mostrarem evidências de degranulação, outras apresentam-se intensamente granuladas, podendo indicar que baixos níveis de insulina estão relacionados à interferência na liberação dos grânulos (28).

ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Há vários achados no kwashiorkor que sugerem que esta síndrome é, inicialmente, uma insuficiência pancreática devida à desnutrição (9).

A primeira mudança observada, enquanto as proteínas séricas e a função hepática ainda estão normais, é uma deficiência de enzimas pancreáticas, e logo a secreção destas substâncias cessa completamente. Após, surge diarreia e hepatomegalia (9, 19).

A diarreia, com fezes volumosas, disformes, com grande quantidade de partículas de alimento não digerido, parece ocorrer devido à inabilidade do trato gastrointestinal em digerir o alimento. Isto pode ser causado pela deficiência de enzimas pancreáticas (7). Thompson, em 1952, já havia relatado que esta era uma característica habitual nas fezes de crianças africanas sadias e deveria ser relacionada ao tipo de dieta. No entanto, é um achado tão comum no kwashiorkor que pode ser tomado como evidência de falência digestiva (13).

Este estágio demora algumas semanas para acontecer, nas quais anemia, aumento dos reticulócitos e uma

progressiva redução na albumina sérica são notados. Continuando o baixo aporte protéico, aparece o edema. Mais adiante, a esteatorréia, a incapacidade de digerir o alimento e o amido e a infiltração hepática de gordura levam, realmente, a um distúrbio pancreático inicial (9, 19). Isto é confirmado pelas evidências histológicas (8, 9, 11, 13, 17).

A redução na albumina sérica aparece também como lesão fundamental, associada ao edema, sendo este usualmente generalizado (7). A dosagem total de proteínas séricas é, às vezes, enganosa, pois a hipoalbuminemia frequentemente acompanha a hiperglobulinemia, em grau alto (7, 31). As alfa e beta-globulinas são pouco alteradas, sendo o aumento causado pela gama-globulina, devido à lesão hepática (7).

A razão pela qual o pâncreas e o intestino delgado estão tão severamente envolvidos foi sugerida por Davies, em 1952, sendo aceita até hoje: "Estas crianças, no início, não estão desnutridas, mas ingerem uma dieta extremamente pobre em proteínas e rica em carboidratos, o que leva a uma contínua demanda da secreção enzimática. Se houvesse um bom aporte de proteínas, estas seriam utilizadas na manufatura de enzimas, que seriam então secretadas e digeririam o alimento" (7).

Há inúmeros relatos na literatura confirmando a relação existente entre desnutrição e alterações pancreáticas crônicas em humanos (2). Shaper, em Uganda, relacionou a desnutrição protéico-calórica com ingestão de álcool como causa das alterações pancreáticas (18), conclusão semelhante à de Kinneer, na Nigéria (32). Banwell, em um estudo sobre má absorção em Uganda, revelou que a maioria dos pacientes com esteatorréia apresentavam algum grau de disfunção pancreática exócrina (33). Achados semelhantes aparecem nos trabalhos realizados em Cape Town (34), Nyasaland (atual Malawi) (36), Cingapura (37) e outras áreas tropicais do mundo, sendo sugerido nos anos 60 e 70 que esta "doença" só ocorreria nas regiões com população mais pobre.

A conclusão de todos os estudos é que, não havendo proteínas, não há substrato para as enzimas pancreáticas. Ocorre, então, dificuldade na digestão de alimentos e, conseqüente, má absorção, perpetuando o ciclo.

DIAGNÓSTICO

A disfunção pancreática exócrina é de difícil diagnóstico, porque o pâncreas e suas secreções são pouco acessíveis. Além disso, este órgão possui uma grande capacidade de reserva. As técnicas diagnósticas utilizadas para avaliar a função do pâncreas exócrino podem ser classificadas em: 1. Testes invasivos, que requerem entubação duodenal, para medida direta das enzimas. São difíceis de realizar, agressivos, consomem tempo e não possuem critérios padronizados. Podem ser diretos, quando utilizam estimulação hormonal exógena (secretina, bombesina); e indiretos, quando utilizam estimulação hormonal endóge-

na (comida, aminoácidos). 2. Testes não-invasivos: qualitativa e quantitativa da esteatorréia (esteatócrito), tripsina e quimotripsina, testes respiratórios, bentromida e pancreolauril. 3. Testes sorológicos: isoamilases, tripsinogênio catiônico e aniônico e lipase (12).

O esteatócrito é um teste não invasivo que estima qualitativa e quantitativamente a esteatorréia, mostrando vantagens pela sua execução simples, rápida e útil na monitorização da capacidade de absorção intestinal em crianças com suspeita de má absorção. Entretanto, este exame depende de fatores como idade, alimentação e estado de saúde (39-41). Guarino et al. observaram que os resultados mais elevados são encontrados em neonatos, sendo progressivamente decrescentes até um nível impossível de ser detectado, o qual ocorre nas crianças com mais de 2 anos de idade (39, 40). Este fenômeno pode ser explicado, como sugerido por Watkins et al., por uma deficiência neonatal da lipase pancreática (42). Como já foi mencionado, na disfunção pancreática secundária à desnutrição, a lipase é uma das enzimas insuficientemente produzidas. Com isso, podemos supor que o esteatócrito de crianças gravemente desnutridas estará aumentado, assim como nos neonatos. A excelente correlação entre os valores do esteatócrito e o conteúdo de gordura fecal confirma que esse teste pode ser satisfatoriamente utilizado como triagem da má absorção e para a monitorização freqüente de diarreia (39-41). Pode ser utilizado, particularmente, antes que medidas mais acuradas da função pancreática sejam executadas (41).

O tripsinogênio catiônico imunorreativo (TCI) sérico é uma enzima pancreática circulante, e tem sido mostrado como um indicador não invasivo sensível da disfunção pancreática (1, 3, 12). Deve-se atentar que os valores do TCI também se elevam na presença de comprometimento renal (38). De acordo com a hipótese de que os níveis de TCI dependem do tempo e do grau de lesão do pâncreas, alguns autores defendem que quanto maior a cronicidade da desnutrição, maior a possibilidade de haver mais fibrose e mais atrofia das células pancreáticas, havendo menor liberação de TCI no sangue (20, 21). Nos casos em que a insuficiência pancreática é mais aguda, há liberação aumentada de tripsinogênio na circulação (3, 12). Portanto, este teste é importante como método diagnóstico sugestivo da presença de dano anatômico e funcional do pâncreas na desnutrição grave (3).

Vários estudos avaliaram a função pancreática exócrina através da dosagem das enzimas diretamente no suco duodenal (8, 14, 15). Os métodos utilizados são considerados muito invasivos e, por não fazerem parte da investigação de rotina, não serão comentados.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Considerando que as alterações são extremamente importantes na desnutrição protéico-calórica, é essencial dar ênfase ao tratamento.

Thompson, em 1952, demonstrou uma marcada depressão nas enzimas lipase e amilase em crianças com kwashiorkor, comparando com os níveis dos controles. Utilizou para o tratamento destas crianças: leite integral, leite desnatado, extrato de proteínas do leite ou misturas de leite integral e desnatado, associados à dieta adulta normal. Houve aumento significativo na atividade das duas enzimas após 30 dias de dieta, sem diferenças significativas entre os 4 grupos. O leite foi utilizado por ser uma maneira conveniente de promover um grande aporte protéico para crianças pequenas (13). Com o aporte adequado de leite, a secreção pancreática pode retornar a níveis normais em 3-4 dias (19). Os mesmos resultados já haviam sido encontrados por Altmann (1948), Davies (1948), Trowell (1949) e Walt et al. (1950) (9, 43, 44, 45).

Gomez, em 1954, realizou um estudo semelhante, onde os resultados indicaram que a deficiência enzimática desaparece progressivamente, com aporte dietético adequado (15).

Barbezat e Hansen, em 1968, verificaram a resposta de crianças desnutridas à administração de pancreozimina. Foram dosados o volume e o pH do suco pancreático, e as enzimas amilase, lipase, tripsina, quimotripsina e ribonuclease. Houve aumentos significativos no volume e no pH após a estimulação hormonal. Quanto às enzimas, houve aumento significativo nos níveis de amilase, lipase, ribonuclease e tripsina. No entanto, a quimotripsina, enzima mais severamente afetada na desnutrição protéico-calórica, não aumentou significativamente após a estimulação hormonal (8). Estes achados foram parcialmente confirmados por Danus et al. em 1970 (25). Sabe-se que a partir do primeiro dia de ingesta protéica adequada há um aumento significativo na concentração de aminoácidos plasmáticos (8,23). Isso demonstra que há alguma absorção, mesmo na depleção protéica severa, e esta absorção imediatamente permite que mais enzimas sejam sintetizadas pelo pâncreas (23).

Gomez et al. concluíram que as crianças com desnutrição de 3º grau mostraram deficiência da atividade enzimática nos conteúdos duodenais, e esta deficiência desapareceu assim que o paciente retornou ao estado nutricional normal. Estas crianças progrediam melhor se a dieta era iniciada com leite desnatado ou semidesnatado. Houve atraso na absorção de proteínas não modificadas (15,17). No estudo de Thompson e Trowell a deficiência enzimática foi completamente revertida em todas as crianças que receberam aporte protéico adequado. Esta reversão acentuada não ocorreu em nenhum estudo em que foi utilizada pancreozimina, o que nos leva a inferir que esta não é indispensável no tratamento da desnutrição protéico-calórica (13).

Quanto às alterações estruturais, as observações de Blackburn demonstraram que as lesões das organelas das células acinares são rápida e totalmente reversíveis após a terapia protéica (11).

Pancreatite aguda em crianças mal nutridas tem sido descrita especialmente na etapa de realimentação, sendo causada provavelmente por estimulação pancreática excessiva devido à alimentação forçada (12, 25). Uma hipótese levantada por Vèghelyi e embasada em estudos experimentais e em humanos, é que algumas das condições diagnosticadas, como fibrose cística com base em disfunções pancreáticas, poderiam ser, na realidade, conseqüências tardias de uma lesão primariamente dietética (17). Shaper, na conclusão de seu estudo, levanta a mesma questão (18).

Barbezat et al., em 1985, após terapia dietética em crianças desnutridas, concluíram que a função pancreática retorna ao normal na maioria dos casos, mas alguns pacientes permanecem com insuficiência persistente (8). Fazer a correlação entre um dano pancreático na infância e uma suscetibilidade aumentada à depleção protéica na vida adulta é difícil, mas presume-se que é um pré-requisito para o dano pancreático na vida adulta, incluindo *diabetes mellitus* (18). Outras anormalidades que podem persistir após a fase de recuperação são: níveis aumentados de hormônio do crescimento, insulina e glicose séricas diminuídas e diminuição da taxa de crescimento global (28).

CONCLUSÃO

Ficou claro que os distúrbios nutricionais do pâncreas merecem estudos mais detalhados. Não podem ser relegados como sendo apenas relacionados à desnutrição proteico-calórica que ocorre nos países subdesenvolvidos e devem ser encarados como um problema global (2). A desnutrição é um problema sério que, se prolongada, pode levar a uma disfunção pancreática exócrina e, até mesmo, endócrina.

A atividade pancreática recupera-se rapidamente se é administrada adequadamente à criança a quantidade de proteínas necessária ao seu completo desenvolvimento, sendo razoável dizer que a deficiência de enzimas pancreáticas interfere na digestão no intestino delgado, reduzindo a absorção de proteínas, agravando ainda mais a desnutrição.

Sendo o tratamento relativamente fácil de ser instituído, não há razão para o uso de pancreatina, pancreozimina e/ou outras enzimas pancreáticas durante a recuperação (1, 8), assunto bastante em discussão no momento. Devemos também considerar que a repleção protéica permanece como o fator vital na terapia destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CLEGHORN GJ, ERLICH J, BOWLING FG et al. Exocrine pancreatic dysfunction in malnourished Australian Aboriginal children. *Med J Aust* 1991;154:45-8.
- PITCHUMONI CS. Pancreas in primary malnutrition disorders. *Am J Clin Nutr* 1973;26: 374-9.

- DURIE PR, FORSTNER GG, GASKIN KJ et al. Elevated serum immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in acute malnutrition: evidence of pancreatic damage. *J Pediatr* 1985;106:233-8.
- WHEELER JE, LUKENS FDW, GYORGY P. Studies on the localization of tagged methionine within the pancreas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;70: 187-90.
- TARVER H, SCHMIDT CLA. Radioactive sulphur studies. *J Biol Chem* 1942;146:69-84.
- BROCK JF. Nutrition and the clinician. *Lancet* 1959;2:859-64.
- DAVIES JNP. Nutrition and nutritional disease. *Ann Rev Med* 1952;3:99-132.
- BARBEZAT GO, HANSEN JDL. The exocrine pancreas and protein-calorie malnutrition. *Pediatrics* 1968;42:77-92.
- DAVIES JNP. The essential pathology of kwashiorkor. *Lancet* 1948;1:317-20.
- BRAS G, WATERLOW JC, DePASS E. Further observations on the liver, pancreas and kidney in malnourished infants and children: the relation of certain histopathologic changes in the pancreas and those in the liver and kidney. *West Indian Med J* 1957;6:33-42.
- BLACKBURN WR, VINIJCHAIKUL K. The pancreas in kwashiorkor: an electron microscopic study. *Lab Invest* 1969;20:305-18.
- KOLSTER CC, KOLSTER JG, RACHED I et al. Tripsinogeno cationico serico: indicador de disfuncion pancreatica exocrina en ninos con malnutricion proteico calorica. *GEN* 1991; 45:92-7.
- THOMPSON MD, TROWELL HC. Pancreatic enzyme activity in duodenal contents of children with a type of kwashiorkor. *Lancet* 1952;1:1031-5.
- BADR EL-DIN MK, ABOUL Wafa MH. Pancreatic activity in normal and malnourished Egyptian infants. *J Trop Pediatr* 1957;3: 17-22.
- GOMEZ PF, GALVAN RR, CRAVIOTO J, FRENK S. Enzymatic activity of the duodenal contents in children affected with third degree malnutrition. *Pediatrics* 1954;13:548-52.
- FIRMANSYAH A, SUWANDITO L, PENN D, LEBENTHAL E. Biochemical and morphological changes in the digestive tract of rats after prenatal and postnatal malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1989;50:261-8.
- VEGHELYI PV, KEMENY TT, POZSONYI J, SOS J. Dietary lesions of the pancreas. *Am Dis Child* 1950;79:658-65.
- SHAPER AG. Chronic pancreatic disease and protein malnutrition. *Lancet* 1960; 1: 1223-4.
- VEGHELYI PV. Pancreatic function in nutritional edema. *Lancet* 1948;1:497-8.
- BARNES LA. Nutrição e distúrbios nutricionais. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC., eds. *Nelson Tratado de Pediatria*. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994:94-131.
- BANK S. Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. *Am J Gastroenterol* 1986;81(3): 153-67.
- HOLT LE, SNYDERMAN SE, NORTON PM, ROITMAN E, FINCH J. The plasma aminogram in kwashiorkor. *Lancet* 1963;II:1343-8.
- SAUNDERS SJ, TRUDWELL AS, BARBEZAT GO, WITTMAN W, HANSEN JDL. Plasma free aminoacid pattern in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1967;795-7.
- VEGHELYI PV, KEMENY TT. Protein metabolism and pancreatic function. In *Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas*. London: J. and A. Churchill LTD., p. 329, 1962.
- DANUS O, URBINA AM, VALENZUELA G. The effect of refeeding on pancreatic exocrine function in marasmic infants. *Trop Pediatr* 1970;77:334-7.

- RAO RH. The role of undernutrition in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:595-601.
- THORBURN AW, BRAND JC, O'DEA K et al. Plasma glucose and insulin responses to starchy foods in Australian Aborigines: a population now at risk of diabetes. *Am J Clin Nutr* 1987;46:282-5.
- BROOKS SEH, PATH FRC, GOLDEN MHN, PAYNE-ROBINSON HM. Ultrastructure of the islets of Langerhans in protein-energy malnutrition. *West Ind Med J* 1993;42: 101-6.
- HENNING SJ. Postnatal development: coordination of feeding, digestion and metabolism. *Am J Physiol* 1981;241:199-214.
- NORMET ML. Renseignements complémentaires sur la pathogénie de la bouffissure d'Annam, maladie de carence. *Bull Acad de Med* 1937;117:239-42.
- ANDERSON CG, ALTMANN A. The electrophoretic serum-protein pattern in malignant malnutrition. *Lancet* 1951;1:203-4.
- KINNEAR TWG. The pattern of diabetes mellitus in a Nigerian teaching hospital. *East Afr Med J* 1963;40:288-94.
- BANWELL JG, HUTT MRS, LEONARD et al. Exocrine pancreatic disease and the malabsorption syndrome in tropical Africa. *Gut* 1967;8:388-401.
- MARKS IN, BANK S, LOUW JW. *Progress in Gastroenterology*. New York: Grune & Stratton, 1968, vol. 1, p. 412.

- NAGARATMAN N, GUNAWARDENE KRW. Aetiological factors in pancreatic calcification in Ceylon. *Digestion* 1972;5:9-16.
- GOODALL JWD, PILBEAM STHH. Diabetes in Nyasaland (Malawi). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:575-8.
- FUNG WP, AW SE, KHOO OT. Chronic pancreatitis in Asian patients in Singapore. *Med J Aust* 1970;1:653-6.
- GEOKAS MC, REIDELBERGER R, O'ROURKE M, PASSARO E, LARGMAN C. Plasma pancreatic trypsinogens in chronic renal failure and after nephrectomy. *Am J Physiol* 1982;242: 177-82.
- GUARINO A, TARALLO L, GRECO L, CESARANO L, GUANDALINI S, RUBINO A. Reference values of the steatorrhea and its modifications in diarrheal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14:268-74.
- IACONO G, CARROCIO A, CAVATAIO F et al. Steatorrhea test: normal range and physiological variations in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:53-7.
- COLOMBO C, MAIAVACCA R, RONCHI M, CONSALVO E, AMORETTI M, GIUNTA A. The steatorrhea: a simple method for monitoring fat malabsorption in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:926-30.
- WATKINS JB, INGALL DI, SZCZEPANIK P, KLEIN PD, LESTER R. Bile salt metabolism in newborn. *N Engl J Med* 1973;288:431.