Insuficiência exócrina pancreática

Júlio Maria Fonseca Chebli
Sarah Fonseca dos Reis
Maria Clara Menezes de Jesus Lisboa

INTRODUÇÃO

A insuficiência exócrina pancreática (IEP) é definida como uma condição em que a quantidade de enzimas pancreáticas secretadas no duodeno em resposta a uma refeição é insuficiente para manter os processos digestivos normais, resultando em comprometimento da digestão, absorção e metabolismo da gordura e outros nutrientes. A esteatorreia se manifesta clinicamente quando há redução de aproximadamente 90% da produção de enzimas digestivas, ou seja, quando essa síndrome estiver em uma fase mais avançada.

ETIOLOGIA E MECANISMOS

A IEP é uma consequência importante de doenças que levam à perda de parênquima pancreático com redução na síntese e secreção de lipase (p. ex., pancreatite crônica, fibrose cística, pancreatite aguda necrosante), obstrução do ducto pancreático principal (tumores pancreáticos e periampulares), diminuição da estimulação pancreática (doença celíaca, doença de Crohn) ou inativação ácida de enzimas pancreáticas (síndrome de Zollinger-Ellison). Além disso, ressecções cirúrgicas gastrointestinais e pancreáticas (p. ex., gastrectomia e duodenopancreatectomia) são causas frequentes de IEP (Quadro 1).

A pancreatite crônica (PC) em suas diversas etiologias, destacando-se a de origem alcoólica, é a principal causa de IEP em adultos. A prevalência da IEP na PC aumenta com a duração da doença e aproximadamente metade dos pacientes desenvolverá insuficiência exócrina após 12 anos do início da doença.

Quadro 1 Principais mecanismos e etiologias da insuficiência exócrina pancreática (IEP)

Mecanismo da IEP	Etiologia
Perda do parênquima pancreático com redução na síntese e secreção de enzimas (principal mecanismo)	Pancreatite crônica, fibrose cística, <i>diabetes mellitus</i> , sequela de pancreatite necrosante, ressecção pancreática
Obstrução crônica do ducto pancreático principal	Câncer da cabeça do pâncreas, tumor periampolar, NMPI, cálculos pancreáticos
Redução da estimulação pancreática a partir do intestino (CCK)	Doença celíaca, doença de Crohn, desnutrição grave
Inativação ácida da lipase pancreática	Síndrome de Zollinger-Ellison
Distúrbios da motilidade/assincronia pós-prandial (redução do tempo de contato do alimento com enzimas, diminuição na estimulação da liberação de enzimas pancreáticas)	Gastrectomia, derivações gástricas, ressecções extensas do intestino delgado, <i>diabetes mellitus</i>

NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A esteatorreia é a principal manifestação da IEP, mas é um sintoma tardio e pouco sensível já que pacientes com IEP leve a moderada podem ter má digestão subclínica com evacuações de aparência normal. Em muitos pacientes, encontram-se apenas sintomas gerais como perda de peso, fadiga, fraqueza e sintomas abdominais inespecíficos, como plenitude pós-prandial, flatulência excessiva e cólicas. Níveis de micronutrientes, vitaminas lipossolúveis e lipoproteínas podem ser baixos, mas não clinicamente aparentes, podendo o paciente apresentar osteopenia e osteoporose, inclusive com fraturas com pequenos traumas. Sinais de desnutrição leve podem ser os achados clínicos mais precoces na presença de IEP, antecedendo, às vezes por anos, o surgimento da esteatorreia.

DIAGNÓSTICO

Pacientes com IEP não tratados não só sofrem prejuízo na qualidade de vida em decorrência de esteatorreia, perda de peso, desconforto abdominal e outros sintomas, mas também são altamente propensos a desenvolver deficiências de micronutrientes e vitaminas lipossolúveis, que, por sua vez, colocam esses pacientes em risco de complicações relacionadas à desnutrição, como osteopenia/osteoporose, fraturas ósseas, doenças cardiovasculares e infecções. Por isso, um diagnóstico precoce e preciso da IEP tem grande importância clínica. Os testes funcionais pancreáticos podem ser divididos em dois grupos, os testes diretos e os testes indiretos. Os primeiros baseiam-se na coleta de

secreção pancreática após intubação duodenal e administração endovenosa de secretagogos; são os mais específicos e sensíveis, mas são muito caros e invasivos para o uso clínico de rotina.

Dentre os testes indiretos, destacam-se a dosagem da gordura fecal e a determinação da concentração da elastase fecal. A dosagem da gordura fecal de 72 h proporciona uma avaliação quantitativa da esteatorreia, sendo considerada padrão-ouro para sua detecção. Esse procedimento é realizado após o indivíduo receber uma dieta com 100 g de gordura durante 5 dias, sendo que a excreção de gordura fecal acima de 7 g/dia em um contexto clínico compatível confirma o diagnóstico de IEP. A dosagem da elastase fecal tem algumas vantagens em relação a outros testes porque só requer uma amostra isolada de fezes, não necessita de qualquer dieta especial e pode ser realizada mesmo no paciente que esteja usando enzimas pancreáticas. A principal limitação desse teste é sua baixa acurácia, especialmente nas disfunções exócrinas leves a moderadas; concentrações de elastase fecal abaixo de 200 µg/g sugerem fortemente o diagnóstico de IEP.

Há ainda a possibilidade de fortemente se presumir o diagnóstico de IEP em um contexto clínico e epidemiológico apropriados, utilizando-se os marcadores nutricionais no sangue, incluindo a dosagem dos níveis séricos de magnésio, albumina, pré-albumina e das vitaminas lipossolúveis, em especial a vitamina E. Níveis séricos reduzidos desses marcadores nutricionais, em especial do magnésio, e um cenário clínico apropriado, são fortemente sugestivos de IEP.

A probabilidade de IEP na PC também pode ser estimada com base em achados de imagem pancreática na ausência de testes mais avançados de função pancreática. Notavelmente, a presença de atrofia ou calcificações pancreáticas ou de dilatação ductal detectada por meio de métodos de imagem associa-se fortemente com a presença de IEP.

TRATAMENTO

O tratamento da IEP baseia-se na administração oral de enzimas pancreáticas, visando a fornecer uma quantidade suficiente de lipase ativa no lúmen duodenal por ocasião do esvaziamento gástrico dos nutrientes e, assim, evitar deficiências nutricionais potencialmente relevantes (p. ex., de micronutrientes, vitaminas lipossolúveis, pré-albumina e lipoproteínas). Os principais objetivos do tratamento da IEP incluem: reduzir a frequência das evacuações, melhorar a consistência das fezes, prevenir a perda de peso ou restaurá-lo, restaurar e manter o estado nutricional normal, melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade e a mortalidade.

A terapia de reposição com enzimas pancreáticas (PERT) deve ser prescrita precocemente, mesmo na ausência de esteatorreia, pois isso permite atenuar a

perda de peso e a desnutrição decorrentes de má absorção subclínica. Sabe-se que pacientes com esteatorreia assintomática apresentam níveis séricos reduzidos de pré-albumina, ferritina e vitaminas lipossolúveis que são normalizados com a reposição enzimática. O período mais adequado de administração dos extratos de pancreatina é junto com as refeições e/ou lanches, ou imediatamente após seu término. Isso permitirá otimizar a digestão e absorção dos nutrientes por sincronizar o esvaziamento gástrico das enzimas com aquele dos alimentos. Idealmente, as preparações enzimáticas devem ser capazes de liberar no duodeno pelo menos 40.000 a 50.000 UI de lipase ativa por refeição principal. Nos lanches, em geral, recomenda-se administrar metade da dose de enzimas utilizada nas refeições principais. Em adultos, a dose máxima recomendada de PERT é 75.000 de lipase por refeição. Em lactentes e crianças, a dose máxima recomendada é 10.000 UI de lipase por quilo por dia, tomada durante refeições. A administração de enzimas na forma de minimicroesferas com proteção entérica é a terapia mais apropriada na maioria dos casos, pois além de apresentar elevada atividade de lipase, elas evitam a inativação da lipase pelo ácido clorídrico, como pode ocorrer com as preparações convencionais sem proteção entérica, ao mesmo tempo em que asseguram o esvaziamento gástrico de enzimas em sincronia com o de nutrientes.

Apesar da prescrição das modernas preparações enzimáticas, uma parcela importante dos pacientes com IEP será inicialmente refratária a esse tratamento. Nesse cenário, deve-se descartar: adesão irregular ao tratamento, inativação ácida (corrigida por adicionar um inibidor da bomba de prótons – IBP ou um bloqueador do receptor H_2 da histamina, em dose plena), preparações ou doses inadequadas de enzimas, diagnóstico alternativo ou concomitante, como giardíase, doença celíaca ou supercrescimento bacteriano no intestino delgado (Quadro 2).

Em pacientes com adesão adequada a essa terapia, mas que apresentam resposta clínica ainda insatisfatória, o próximo passo é aumentar a dose de enzimas por refeição ou promover a inibição da secreção ácida gástrica, utilizando-se um dos IBP ou dos bloqueadores do receptor H_2 da histamina, os quais podem melhorar ou mesmo normalizar a digestão de gorduras. Por fim, nos pacientes ainda não responsivos, deve-se procurar outro diagnóstico alternativo ou simultâneo, como apontado anteriormente.

A avaliação da eficácia das preparações de enzimas pancreáticas é geralmente baseada em parâmetros clínicos, como ganho de peso, diminuição da frequência de evacuações e melhora na consistência das fezes. Laboratorialmente, pode-se confirmar o sucesso dessa terapêutica pela redução na excreção da gordura fecal, durante padronização da dieta, embora seja importante lembrar que o tratamento, mesmo quando efetivo, raramente elimina completamente a esteatorreia. Especialmente importante é obter a normalização do estado nutricional documen-

Quadro 2 Falha ao tratamento da insuficiência exócrina pancreática: causas e conduta**Relacionada à acidez**

- Inativação da lipase: adicionar inibidor de bomba de prótons (IBP)
- Precipitação de sais biliares: adicionar IBP
- Dissolução distal da cápsula com revestimento entérico: adequar formulação da enzima pancreática

Relacionada ao uso da medicação

- Dose inadequada: até 75.000 UI de lipase/refeição pode ser requerida
- Não adesão: educar o paciente
- Tempo ou modo de ingestão incorreto: deglutir cápsulas durante ou após as refeições e lanches

Diagnóstico incorreto ou doença concomitante

- Doença celíaca/giardíase: tratamento específico
- Supercrescimento bacteriano no intestino delgado: antibioticoterapia
- Gastroparesia: prescrever procinéticos

tada por meio da avaliação de parâmetros laboratoriais nutricionais (albumina, pré-albumina, vitamina E, e colesterol), a qual, quando alcançada, associa-se com a redução da morbidade e mortalidade relacionada à IEP.

É importante lembrar que efeitos adversos decorrentes do tratamento com enzimas pancreáticas são muito incomuns; a maioria dos pacientes tolera muito bem esses suplementos enzimáticos.

Pacientes com IEP confirmada devem receber PERT continuamente e, preferencialmente, ser assistidos por nutricionista experiente. Medidas comportamentais e dietéticas podem auxiliar nesse contexto clínico. Em pacientes com PC alcoólica, abstinência de álcool associa-se não apenas com melhora da dor, mas também com o aumento da secreção de lipase gástrica, a qual pode parcialmente compensar o déficit de lipase pancreática, desse modo auxiliando na digestão de gorduras. Uma questão importante é a necessidade de evitar ou corrigir, quando presente, a osteoporose ou osteopenia. É recomendado realizar *screening* para doença óssea em paciente com IEP e PC por meio da densitometria óssea.

Considerando que a digestão e a absorção de gorduras são melhores quando os suplementos enzimáticos são ingeridos juntos com dietas de conteúdo lipídico normal ou elevado, a restrição de gorduras não mais deve ser considerada regra. Refeições frequentes e de pequeno volume, além da redução na ingestão de alimentos de difícil digestão (como os legumes crus), são geralmente recomendadas. O uso de triglicérides de cadeia média, os quais são diretamente absorvidos pela mucosa intestinal sem requererem quebra enzimática para absorção, é reservado para reduzir a esteatorreia e fornecer calorias

suplementares em pacientes refratários à terapêutica apropriada com enzimas pancreáticas. Deve ser lembrado que, comumente, esses pacientes necessitarão de suplementação de vitaminas lipossolúveis em preparações solúveis em água, além de cálcio e, eventualmente, vitamina B12. A Figura 1 demonstra um fluxograma sugerido para o tratamento da IEP.

Figura 1 Algoritmo de tratamento da insuficiência exócrina pancreática em adultos.

IBP: inibidor de bomba de prótons; TCM: triglicérides de cadeia média; IMC: índice de massa corpórea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chebli JM, Chebli LA, Gaburri PD, de Almeida Delgado AA, Costa TM. Severe malabsorption refractory to pancreatic enzyme supplementation unmasking autoimmune enteropathy in a chronic pancreatitis patient. *Pancreas*. 2016;45(8):e43-4.
2. Domingues-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl2):12-6.
3. Domínguez-Muñoz JE, Alvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41:724-8.

4. Domínguez-Muñoz JE, Manes G, Pieramico O, Büchler M, Malfertheiner P. Effect of pancreatic ductal and parenchymal changes on exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1995;10:31-5.
5. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7258-66.
6. Struyvenberg, et al. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Medicine*. 2017;15:29.
7. Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2016;16:164-80.