



Pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia: aspectos clínicos e diagnósticos

Camilla Maganhin Luquetti¹, Yara de Barros Sá², Maykon Pablo Aguiar Fenelon³, Luiz Francisco Martins Favero⁴, César David Gusso⁵, Débora Buss Heidemann⁶, Elizabeth Maria Neves Silva Souza⁷, Regiane Meirinho Alvarenga⁸, Fernanda Abensur Fróes Ramos⁹, Gustavo Caldeira Rocha¹⁰, Karine da Silva flores¹¹, Glaicon Hancke¹², Carla Cristina Maganhin¹³.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: Hipertrigliceridemia (HTG) é uma das causas mais comuns de pancreatite aguda. É relatado que causa de 1 a 30% de todos os casos de pancreatite aguda e até 56% dos casos durante a gravidez. O risco de desenvolver pancreatite aguda é de aproximadamente 5% com triglicerídeos >1000 mg/dL (11,2 mmol/L) e 10 a 20% com triglicerídeos >2000 mg/dL (22,6 mmol/L). O grau de elevação de triglicerídeos também está associado à gravidade da pancreatite induzida por hipertrigliceridemia (HTGP). Distúrbios primários (genéticos) e secundários do metabolismo das lipoproteínas estão associados ao HTGP. Os próprios triglicerídeos não parecem ser tóxicos. Em vez disso, é a quebra de triglicerídeos em ácidos graxos tóxicos por lipases pancreáticas que é a causa da lipotoxicidade durante a pancreatite aguda. **Objetivos:** discutir a etiologia, aspectos clínicos e diagnósticos da pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia. **Metodologia:** Revisão de literatura a partir de bases de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, de abril a junho de 2024, com descritores "acute pancreatitis", "hypertriglyceridemia" e "adults" Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 48), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e discussões:** A apresentação clínica inicial do HTGP é semelhante à da pancreatite aguda devido a outras causas; dor abdominal, náuseas e vômitos são as principais queixas. Os achados do exame físico sugestivos de HTG subjacente incluem xanthomas eruptivos sobre as superfícies extensoras dos braços, pernas, nádegas e costas, hepatoesplenomegalia por infiltração gordurosa e lipemia retiniana. Deve ser suspeitado em pacientes com pancreatite aguda e fatores de risco para HTG. Os fatores de risco para HTG incluem diabetes mal controlado, alcoolismo, obesidade, gravidez, pancreatite prévia e histórico pessoal ou familiar de HTG. Níveis séricos de triglicerídeos >500 mg/dL (5,6 mmol/L) são necessários para que o HTG seja considerado a etiologia subjacente da pancreatite aguda. O manejo inicial de pacientes com HTGP inclui tratamento de pancreatite aguda, restrição dietética grave de gordura e exclusão da medicação do culpado com o objetivo de reduzir os níveis séricos de triglicerídeos para <500 mg/dL (5,6 mmol/L). Uma vez que os níveis de triglicerídeos são <500 mg/dL (5,6 mmol/L), os pacientes com HTGP precisam de terapia de longo prazo para prevenir a pancreatite recorrente e prevenir outras complicações do HTG. Isso consiste em terapia farmacológica (por exemplo, gemfibrozil oral 600 mg duas vezes ao dia) e modificação dietética (por exemplo, dieta com restrição de gordura e açúcar simples). Outras intervenções não farmacológicas incluem perda de peso em pacientes obesos, exercício aeróbico, evitação de açúcares concentrados e medicamentos que aumentam os níveis séricos de triglicerídeos e controle glicêmico rigoroso em pacientes com diabetes. **Conclusão:** Os fatores de risco para HTG incluem diabetes mal controlado, alcoolismo, obesidade, gravidez, pancreatite prévia e histórico pessoal ou familiar de HTG. Níveis séricos de triglicerídeos >500 mg/dL (5,6 mmol/L) são necessários para que o HTG seja considerado a etiologia subjacente. **Palavras-chave:** pancreatite aguda; hipertrigliceridemia; adultos; clínica; diagnóstico.

Acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia: clinical and diagnostic aspects

ABSTRACT

Introduction: Hypertriglyceridemia (HTG) is one of the most common causes of acute pancreatitis. It is reported to cause 1 to 30% of all cases of acute pancreatitis and up to 56% of cases during pregnancy. The risk of developing acute pancreatitis is approximately 5% with triglycerides >1000 mg/dL (11.2 mmol/L) and 10 to 20% with triglycerides >2000 mg/dL (22.6 mmol/L). The degree of triglyceride elevation is also associated with the severity of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis (HTGP). Primary (genetic) and secondary disorders of lipoprotein metabolism are associated with HTGP. Triglycerides themselves do not appear to be toxic. Instead, it is the breakdown of triglycerides into toxic fatty acids by pancreatic lipases that is the cause of lipotoxicity during acute pancreatitis. **Objectives:** discuss the etiology, clinical aspects and diagnoses of acute pancreatitis induced by hypertriglyceridemia. **Methodology:** Literature review from Scielo, PubMed and VHL databases, from April to June 2024, with descriptors "acute pancreatitis", "hypertriglyceridemia" and "adults" Articles from 2019-2024 were included (total 48), excluding other criteria and choosing 05 full articles. **Results and discussions:** The initial clinical presentation of HTGP is similar to that of acute pancreatitis due to other causes; abdominal pain, nausea and vomiting are the main complaints. Physical examination findings suggestive of underlying HTG include eruptive xanthomas over the extensor surfaces of the arms, legs, buttocks, and back, hepatosplenomegaly due to fatty infiltration, and retinal lipemia. It should be suspected in patients with acute pancreatitis and risk factors for HTG. Risk factors for HTG include poorly controlled diabetes, alcoholism, obesity, pregnancy, prior pancreatitis, and a personal or family history of HTG. Serum triglyceride levels >500 mg/dL (5.6 mmol/L) are required for HTG to be considered the underlying etiology of acute pancreatitis. Initial management of patients with HTGP includes treatment of acute pancreatitis, severe dietary fat restriction, and exclusion of culprit medication with the goal of reducing serum triglyceride levels to <500 mg/dL (5.6 mmol/L). Since triglyceride levels are <500 mg/dL (5.6 mmol/L), patients with HTGP require long-term therapy to prevent recurrent pancreatitis and prevent other complications of HTG. This consists of pharmacological therapy (e.g., oral gemfibrozil 600 mg twice daily) and dietary modification (e.g., fat- and simple sugar-restricted diet). Other non-pharmacological interventions include weight loss in obese patients, aerobic exercise, avoidance of concentrated sugars and medications that increase serum triglyceride levels, and tight glycemic control in patients with diabetes. **Conclusion:** Risk factors for HTG include poorly controlled diabetes, alcoholism, obesity, pregnancy, previous pancreatitis, and personal or family history of HTG. Serum triglyceride levels >500 mg/dL (5.6 mmol/L) are required for HTG to be considered the underlying etiology.

Keywords: acute pancreatitis; hypertriglyceridemia; adults; clinic; diagnosis.

Instituição afiliada – 1- Médica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo – SP; 2 -Médica, Universidad Tres Fronteras - Paraguai; 3- Médico, UNINOVAFAPI; 4- Médico, Universidade Positivo; 5- Médico, Universidade Positivo; 6- Médica, Unifenas-BH; 7- Médica, Universidade Estadual do Maranhão (UEMA); 8- Médica, Centro Universitário São Camilo Ipiranga; 9-Médica, Faculdades Integradas Aparício Carvalho - FIMCA (Porto Velho/RO); 10- Médico, Universidade Estácio de Sá- UNESA; 11-Médica, Universidade Estácio de Sá- UNESA; 12- Médico, Universidade do Extremo Sul Catarinense Unesc; 13- Dentista, Pós-Doutorado em Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.

Dados da publicação: Artigo recebido em 10 de Julho e publicado em 30 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5548-5557>

Autor correspondente: Camilla Maganhin Luquetti cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia (HTG) é uma causa importante de pancreatite aguda [1-3]. O reconhecimento clínico precoce da pancreatite induzida por HTG (HTGP) é importante para fornecer terapia apropriada e prevenir novos episódios [1-2].

Pancreatite induzida por hipertrigliceridemia causa de 1 a 35% de todos os casos de pancreatite aguda e até 56% dos casos de pancreatite durante a gravidez. Existem diferenças demográficas entre pacientes com HTGP e outras causas de pancreatite [3]. Isso foi ilustrado em um estudo prospectivo de 400 casos consecutivos de pancreatite aguda. Neste estudo, os pacientes com HTGP eram mais jovens em idade (44 versus 52 anos), predominantemente do sexo masculino (65 versus 45 por cento) e tinham histórico pessoal de obesidade (57 por cento versus 34%) ou diabetes (38 versus 17 por cento) em comparação com pacientes com pancreatite aguda sem hipertrigliceridemia [4].

O risco de pancreatite aguda aumenta progressivamente com níveis séricos de triglicerídeos acima de 500 mg/dL (5,6 mmol/L), com o risco aumentando acentuadamente com níveis acima de 1000 mg/dL (11,3 mmol/L). O risco de desenvolver pancreatite aguda é de aproximadamente 5% com triglicerídeos séricos >1000 mg/dL (11,3 mmol/L) e 10 a 20% com triglicerídeos >2000 mg/dL (22,6 mmol/L) [15].

O risco de pancreatite aguda também aumenta com o número de episódios anteriores de pancreatite aguda, bem como o grau de elevação de triglicerídeos está associado à gravidade da pancreatite aguda. No entanto, outros fatores, como a atividade da lipase pancreática, a eficiência da remoção do ácido graxo (FA) do soro e a gravidade da lesão pancreática subjacente também podem influenciar a gravidade da pancreatite aguda [6-8]. A proporção de pacientes com insuficiência orgânica persistente, falência de múltiplos órgãos e síndrome de resposta inflamatória sistêmica persistente aumentou com o grau de HTG.

Os próprios triglicerídeos não parecem ser tóxicos. Em vez disso, é a quebra de triglicerídeos em ácidos graxos tóxicos (FA) por lipases pancreáticas que é a causa da lipotoxicidade durante a pancreatite aguda [9]. A gravidade da pancreatite aguda em pacientes com hipertrigliceridemia (HTG) depende tanto da resposta inflamatória causada pela pancreatite em si, quanto da lesão causada pela lipotoxicidade da hidrólise de triglicerídeos.

Na maioria dos casos, o HTG é transitório e retorna quase ao normal dentro de dois a três dias, dependendo da etiologia e do gerenciamento ideal [9]. No entanto, o HTG grave, além de altos níveis de lipase (> 3 vezes o limite superior do normal) estão associados a níveis muito altos de FA e podem ser ainda mais complicados pela inflamação sistêmica por pancreatite aguda, ativação direta do receptor toll-like (TLR) 2 e TLR4 por ácidos graxos livres (FFAs) e lipotoxicidade direta [37,40]. Não há biomarcadores claros para determinar os efeitos da lipotoxicidade independente da pancreatite aguda com níveis normais de triglicerídeos, mas vários estudos observaram uma queda nos níveis séricos de cálcio em casos mais graves [10,11].

A pancreatite não causa hipertrigliceridemia diretamente. É possível que em alguns pacientes (índice de massa corporal [IMC] >40) o estresse de uma resposta inflamatória grave à pancreatite aguda cause algum nível de aumento de triglicerídeos, mas a indiscrição dietética antes do início da pancreatite aguda não pode ser excluída.

Pretende-se discutir a etiologia, aspectos clínicos e diagnósticos da pancreatite aguda induzida por hipertrigliceridemia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre abscessos cutâneos, com os seguintes descritores: "acute pancreatitis" "hypertriglyceridemia", "adults, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a clínica médica, com referências teóricas na articulação dos conceitos e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de abril a junho de 2024, com descritores em inglês "acute pancreatitis" "hypertriglyceridemia", "adults", com correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 48 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os distúrbios primários (genéticos) e secundários do metabolismo das lipoproteínas estão associados à pancreatite induzida por hipertrigliceridemia (HTGP).

- Hipertrigliceridemia primária: as dislipidemias familiares estão associadas a hipertrigliceridemia grave e estão associadas a riscos variados de pancreatite aguda [19].

A quilomicronemia familiar geralmente se apresenta na infância. É causado por uma redução na atividade da lipoproteína lipase (LPL) devido a deficiências no produto do gene *LPL* ou reguladores LPL codificados pelos genes *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* e *LMF1* [11-12] ou riscos genéticos complexos. Pacientes com quilomicronemia familiar podem apresentar pancreatite aguda na ausência de uma condição exacerbante. A doença frequentemente se manifesta no início da vida, mas o diagnóstico é frequentemente atrasado e a idade mediana do diagnóstico é de 24 anos [22]. Os pacientes desenvolvem pancreatite aguda que progride para pancreatite aguda recorrente e pancreatite crônica; um subconjunto desenvolverá diabetes tipo 3c. [12]

O HTG familiar é uma causa rara de HTGP porque os níveis de triglicerídeos de lipoproteína de baixa densidade (VLDL) sem quilomícrons raramente atingem níveis em que esse risco aumenta. O HTG familiar é uma doença genética complexa na qual a interação de múltiplos genes de suscetibilidade com componentes ambientais contribui para o fenótipo. As variantes genéticas patogênicas que predisõem ao HTG não se

correlacionam perfeitamente com o fenótipo, e novos genes e variantes continuam a ser reconhecidos [13,14]. Os pacientes geralmente apresentam pancreatite aguda na idade adulta. O HTGP é frequentemente precipitado pelo álcool e por uma grande refeição gordurosa ou pelo início de um medicamento que causa HTG.

- Hipertrigliceridemia secundária: várias condições podem aumentar os triglicerídeos e levar ao HTGP, especialmente em indivíduos com risco genético subjacente [15].

Diabetes mellitus - Diabetes mellitus mal controlado (tipos 1 e 2) e cetoacidose diabética podem desencadear HTGP [1,27-29]. A pancreatite na cetoacidose geralmente ocorre com acidose metabólica grave caracterizada por um baixo pH sérico (<7,1) e alta lacuna aniônica [16]. A elevação marcada dos triglicerídeos séricos pode ocorrer durante episódios de cetoacidose diabética, mas isso é incomum porque a oxidação do ácido graxo livre (FFA) e a formação do corpo de cetona aumentam mais do que a produção de triglicerídeos e a secreção de VLDL neste ambiente. No entanto, a falta de insulina resulta em lipólise no tecido adiposo com liberação de FFAs. O aumento da entrega de FFAs para o fígado pode levar a uma alta produção de VLDL, que, juntamente com a inibição da LPL nos tecidos periféricos, resulta em hipertrigliceridemia.

Medicamentos - A suplementação hormonal com estrogênio oral e modulador seletivo do receptor de estrogênio, tamoxifeno, pode aumentar os níveis séricos de triglicerídeos [17]. Outros medicamentos associados a níveis elevados de triglicerídeos séricos incluem clomifeno, inibidores de pontos de verificação imunológicas, inibidores de protease, agentes antirretrovirais, propofol, olanzapina, mirtazapina, retinóides, diuréticos tiazídicos e betabloqueadores [18].

Gravidez - Embora a gravidez cause um aumento nos triglicerídeos séricos que atinge o pico no terceiro trimestre, o nível total de triglicerídeos séricos raramente excede 300 mg/dL (3,3 mmol/L), uma concentração que não é suficiente para causar pancreatite aguda. Casos de HTG não genético e não familiar induzido pela gravidez foram relatados, mas são raros [19]. A maioria dos casos de HTGP que ocorrem durante a gravidez é atribuível a causas genéticas subjacentes do HTG.

Álcool - O álcool pode elevar os níveis de triglicerídeos em pacientes com hiperlipidemia genética subjacente [20]. Na maioria dos outros pacientes, as elevações de triglicerídeos com ingestão de álcool são transitórias e provavelmente serão um epifenômeno e não uma causa de pancreatite [21]. O álcool, em doses >60 gramas por dia, aumenta as concentrações séricas de triglicerídeos de maneira dependente da dose [22]. Em um estudo com aproximadamente 8000 homens e mulheres, a prevalência de concentrações séricas de triglicerídeos acima de 227 mg/dL (2,5 mmol/L) aumentou de 8 para 20% com um aumento na ingestão de álcool de três para nove ou mais bebidas por dia [23].

A apresentação inicial da pancreatite induzida por hipertrigliceridemia (HTGP) é semelhante à da pancreatite aguda devido a outras causas, com dor abdominal epigástrica grave persistente muitas vezes irradiando para as costas, náuseas e vômitos. A maioria dos adultos com HTGP apresenta sintomas na quinta década de vida. No entanto, pacientes com certos distúrbios hereditários do HTG podem desenvolver ataques de pancreatite aguda na primeira infância ou adolescência.

Os achados do exame físico sugestivos de hipertrigliceridemia subjacente (HTG) podem estar presentes em pacientes com HTGP. Estes incluem xanthomas eruptivos sobre as superfícies extensoras dos braços, pernas, nádegas e costas devido à hiperquilomicronemia persistente e hepatoesplenomegalia por infiltração gordurosa [42-44]. A lipemia retiniana pode ser observada em pacientes com concentrações de triglicérides superiores a 4000 mg/dL (45 mmol/L). Nesta condição, as arteríolas e venulas da retina, e muitas vezes o próprio fundo, desenvolvem uma cor rosa pálido devido à dispersão de luz por grandes quilomicrons. A visão não é afetada e a lipemia retiniana é reversível com redução dos níveis de triglicérides [24].

Em altos níveis de triglicérides, o soro se torna lactente (coloração leitosa). Níveis elevados de triglicérides podem alterar as medições rotineiras de sódio, glicose, amilase e lipoproteína de baixa densidade. O excesso de triglicérides em uma amostra de soro pode deslocar a água contendo sódio e causar pseudo-hiponatremia [45]. Os níveis séricos de triglicérides >500 mg/dL (5,6 mmol/L) podem causar um nível de amilase falsamente normal, provavelmente devido à interferência da leitura calorimétrica. As diluições em série da amostra de amilase sérica podem reduzir a interferência de triglicérides [25,26]].

A pancreatite induzida por hipertrigliceridemia (HTGP) deve ser suspeita em pacientes com pancreatite aguda e fatores de risco para hipertrigliceridemia (HTG). Níveis séricos de triglicérides >500 mg/dL (5,6 mmol/L) são necessários para que o HTG seja considerado a etiologia subjacente da pancreatite aguda [6]. Os triglicérides séricos devem ser medidos precocemente no curso da pancreatite aguda, como no departamento de emergência ou na admissão. A detecção precoce de HTG é importante para estabelecer o diagnóstico, iniciar tratamentos específicos e melhorar o prognóstico, diminuindo o risco de disfunção multiorgânica. Os fatores de risco para HTG incluem diabetes mal controlado, alcoolismo, obesidade, gravidez, pancreatite prévia e histórico pessoal ou familiar de HTG [27-30].

A pancreatite aguda por si só não causa HTG significativo. Embora seja possível que em alguns pacientes (por exemplo, índice de massa corporal [IMC] >40) o estresse de uma resposta inflamatória grave à pancreatite aguda possa causar um aumento nos triglicérides séricos, a relação entre os níveis pré-existentes de triglicérides e a mobilização reativa de triglicérides das reservas de gordura, até onde sabemos, não foi determinada.

O diagnóstico de pancreatite aguda em pacientes com HTG é o mesmo que outras etiologias de pancreatite aguda e requer a presença de dois dos três critérios a seguir: início agudo de dor epigástrica persistente e grave, muitas vezes irradiando para as costas; elevação da lipase sérica ou amilase para três vezes ou mais do que o limite superior do normal; e achados característicos da pancreatite aguda em imagens (tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética ou ultrassonografia transabdominal).

O manejo de pacientes com pancreatite induzida por hipertrigliceridemia (HTGP) inclui tratamento de pancreatite aguda e redução dos níveis séricos de triglicérides com o objetivo de prevenir a pancreatite necrosante e a falência de órgãos. Em pacientes com HTGP, a manutenção dos níveis de triglicérides abaixo de 500 mg/dL (5,6 mmol/L)

pode acelerar a melhora clínica [20]. Nossa abordagem à terapia inicial para hipertrigliceridemia (HTG) em pacientes com HTGP é baseada na gravidade da pancreatite aguda e na presença de características clínicas preocupantes, como: [31-33]

- Hipocalcemia;
- Acidose láctica;
- Sinais de agravamento da inflamação sistêmica (dois ou mais): Temperatura $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<35,0^{\circ}\text{C}$; FC de >90 batimentos/min; FR >20 respirações/min ou pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) de <32 mmHg; Contagem de glóbulos brancos >12.000 células/mL, <4000 células/mL ou $>10\%$ de formas imaturas [34]
- Sinais de piora da disfunção orgânica ou falha multiorgânica, conforme definido pelo sistema de pontuação Marshall Modificado para disfunção orgânica.

O manejo inicial de um paciente com pancreatite aguda consiste em cuidados de suporte com ressuscitação de líquidos e controle da dor.

CONCLUSÕES

A apresentação clínica inicial do HTGP é semelhante à da pancreatite aguda devido a outras causas; dor abdominal, náuseas e vômitos são as principais queixas. Os achados do exame físico sugestivos de HTG subjacente incluem xantomas eruptivos sobre as superfícies extensoras dos braços, pernas, nádegas e costas, hepatoesplenomegalia por infiltração gordurosa e lipemia retiniana. [35]

HTGP deve ser suspeitado em pacientes com pancreatite aguda e fatores de risco para HTG. Os fatores de risco para HTG incluem diabetes mal controlado, alcoolismo, obesidade, gravidez, pancreatite prévia e histórico pessoal ou familiar de HTG. Níveis séricos de triglicerídeos >500 mg/dL (5,6 mmol/L) são necessários para que o HTG seja considerado a etiologia subjacente da pancreatite aguda.

REFERÊNCIAS

1. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Avaliação clínica da pancreatite hiperlipidêmica. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2134.
2. Toskes PP. Pancreatite hiperlipidêmica. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:783.
3. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. Um Estudo sobre a Etiologia, Gravidade e Mortalidade de 3260 Pacientes com Pancreatite Aguda de acordo com a Classificação Revisada de Atlanta em Jiangxi, China, em um Período de 8 Anos. *Pâncreas* 2017; 46:504.
4. Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, et al. Pancreatite aguda na gravidez. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61:85.
5. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Gerenciamento e resultados de pacientes com pancreatite aguda na última década: Uma experiência no centro terciário dos EUA. *Pancreatologia* 2017; 17:32.

6. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Avaliação e tratamento da hipertrigliceridemia: uma diretriz de prática clínica da Sociedade Endócrina. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2969.
7. Olesen SS, Harakow A, Krogh K, et al. A hipertrigliceridemia é frequentemente reconhecida como um fator de risco etiológico para pancreatite aguda: um estudo de coorte de base populacional. *Pancreatologia* 2021; 21:334.
8. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Análise estratificada e significância clínica de níveis séricos elevados de triglicédeos na pancreatite aguda precoce: um estudo retrospectivo. *Lipídeos de Saúde Dis* 2017; 16:124.
9. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Os triglicédeos séricos elevados estão independentemente associados à insuficiência orgânica persistente na pancreatite aguda. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1497.
10. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Terapias modificadoras de lipídios e risco de pancreatite: uma meta-análise. *JAMA* 2012; 308:804.
11. Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. Um estudo de coorte prospectivo sobre o risco de pancreatite aguda relacionada a triglicédeos séricos, colesterol e glicose em jejum. *Pancreatologia* 2012; 12:317.
12. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, et al. Incidência de pancreatite, causas secundárias e tratamento de pacientes encaminhados para uma clínica lipídica especializada com hipertrigliceridemia grave: um estudo de coorte retrospectivo. *Lipids Health Dis* 2011; 10:157.
13. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hipertrigliceridemia e pancreatite aguda. *JAMA Intern Med* 2013; 173:162.
14. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Pancreatite aguda em uma coorte de 129 pacientes encaminhados para hipertrigliceridemia grave. *Pâncreas* 2008; 37:13.
15. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Problemas na pancreatite hipertrigliceridêmica: uma atualização. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:195.
16. Sanchez RJ, Ge W, Wei W, et al. A associação dos níveis de triglicédeos com a incidência de pancreatite aguda inicial e recorrente. *Saúde Lipídica Dis* 2021; 20:72.
17. Pascual I, Sanahuja A, García N, et al. Associação de níveis séricos elevados de triglicédeos com um curso mais grave de pancreatite aguda: Análise de coorte de 1457 pacientes. *Pancreatologia* 2019; 19:623.
18. Balachandra S, Virlos IT, King NK, et al. Hiperlipidemia e desfecho em pancreatite aguda. *Int J Clin Pract* 2006; 60:156.
19. Fredrickson DS. Uma classificação internacional de hiperlipidemias e hiperlipoproteinemias. *Ann Intern Med* 1971; 75:471.
20. Goldberg RB, Chait A. Uma Atualização Abrangente sobre a Síndrome de Cilomicronemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:593931.
21. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. A hipertrigliceridemia grave é principalmente poligênica. *J Clin Lipidol* 2019; 13:80.
22. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, et al. Caracterizando a síndrome de quilomicronemia familiar: Dados de base do estudo APPROACH. *J Clin Lipidol* 2018; 12:1234.
23. Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutações em LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 e LMF1 em pacientes com hipertrigliceridemia grave. *J Estagiário Med* 2012; 272:185.
24. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, et al. Uma base poligênica para quatro fenótipos clássicos de hiperlipoproteinemia de Fredrickson que são caracterizados por hipertrigliceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18:4189.

25. Brahm AJ, Hegele RA. Cilomicronemia - diagnóstico atual e terapias futuras. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11:352.
26. Vipperla K, Somerville C, Furlan A, et al. Perfil Clínico e Curso Natural em uma Grande Coorte de Pacientes com Hipertrigliceridemia e Pancreatite. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51:77.
27. Havel RJ. Disbetalipoproteinemia familiar. Novos aspectos da patogênese e diagnóstico. *Med Clin North Am* 1982; 66:441.
28. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, et al. Anormalidades lipídicas pós-prandiais exógenas e endógenas em pacientes diabéticos tipo 2 com controle ideal de glicose no sangue e níveis ideais de triglicérides em jejum. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2153.
29. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Associação de cetoacidose diabética e pancreatite aguda: observações em 100 episódios consecutivos de DCA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2795.
30. Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. Um estudo observacional de hipertrigliceridemia grave, pancreatite aguda hipertrigliceridêmica e falha da terapia de redução de triglicérides quando os estrogênios são administrados a mulheres com e sem hipertrigliceridemia familiar. *Clin Chim Acta* 2003; 332:11.
31. Alagozlu H, Cindoruk M, Unal S. Hipertrigliceridemia grave induzida por tamoxifeno e pancreatite aguda. *Clin Drug Investig* 2006; 26:297.
32. Ashfaq A, Thalambedu N, Atiq MU. Pancreatite aguda secundária à hipertrigliceridemia induzida por pembrolizumab. *Cureus* 2023; 15:e38315.
33. Eskandar O, Eckford S, Roberts TL. Hipertrigliceridemia grave, gestacional, não familiar e não genética. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33:186.
34. Haber PS, Wilson JS, Apte MV, et al. A intolerância lipídica não explica a suscetibilidade à pancreatite alcoólica e biliar. *Gastroenterologia* 1994; 106:742.
35. Taskinen MR, Nikkilä EA, Välimäki M, et al. Alterações induzidas pelo álcool nas lipoproteínas séricas e em seu metabolismo. *Am Heart J* 1987; 113:458.