

Análise da COVID-19 como fator predisponente para pancreatite aguda: uma revisão integrativa da literatura

Analysis of COVID-19 as a predisposing factor for acute pancreatitis: an integrative literature review

Análisis de COVID-19 como factor predisponente para pancreatitis aguda: una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 20/02/2023 | Revisado: 27/02/2023 | Aceitado: 28/06/2023 | Publicado: 02/07/2023

Juliana Fabricio de Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8267-3449>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: JulianaTomaz06@gmail.com

Davila Fernanda Rodrigues Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7743-1528>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: davilafernandarf2@gmail.com

Irineu Raseria Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6300-2319>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: irineu@bariatrica.com.br

Resumo

Objetivos: Este estudo tem como objetivo principal analisar os mecanismos fisiopatológicos presentes em pacientes com COVID-19 que desenvolveram pancreatite aguda. Secundariamente, busca-se avaliar seu quadro clínico e entender a epidemiologia atual desta patologia em um cenário pós COVID-19. **Métodos:** Este estudo é uma revisão de literatura do tipo integrativa, em que foram utilizadas as palavras-chave “pancreatite aguda” e “COVID-19”, suas variantes e combinações em inglês nas bases de dados PubMed e SciELO. Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico randomizado, caso controle, coorte e estudos transversais. Foram selecionadas pesquisas com pacientes de todas as idades, com período de publicação a partir de 2020 e nas línguas português, inglês e espanhol. **Resultados:** Foram selecionados 9 artigos para essa revisão integrativa, sendo 44% do tipo estudo transversal (n = 4) e 66%, do tipo coorte (n = 5). **Discussão:** Acredita-se que o dano pancreático ocorre paralelamente à gravidade da doença em pacientes com COVID-19. Isso pode ocorrer devido a mecanismos do próprio vírus, da resposta do hospedeiro ou de medicamentos usados no tratamento da COVID-19. Ainda, a maioria dos pacientes apresenta-se com quadro clínico grave e exames laboratoriais alterados. **Conclusão:** Os pacientes dos artigos analisados apresentaram achados laboratoriais compatíveis com o quadro de pancreatite aguda, além de quadro clínico característico e evolução variável. É preciso que sejam feitos mais estudos primários com populações maiores e mais homogêneas para entendermos como a relação entre as duas doenças, de fato, ocorrem.

Palavras-chave: Pancreatite aguda; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

Objectives: The main objective of this study is to analyze the pathophysiological mechanisms present in patients with COVID-19 who developed acute pancreatitis. Secondly, we seek to assess its clinical status and understand the current epidemiology of this pathology in a post-COVID-19 scenario. **Methods:** This study is an integrative literature review, in which the keywords “pancreatitis aguda” and “COVID-19”, their variants and combinations in English in the PubMed and SciELO databases were used. As inclusion criteria, randomized clinical trial, case-control, cohort and cross-sectional studies were selected. Researches with patients of all ages, with publication period from 2020 and in Portuguese, English and Spanish were selected. **Results:** Nine articles were selected for this integrative review, 44% of which were cross-sectional (n = 4) and 66% were cohort (n = 5). **Discussion:** It is believed that pancreatic damage parallels disease severity in patients with COVID-19. This may be due to mechanisms of the virus itself, the host response or drugs used to treat COVID-19. Still, most patients present with a severe clinical picture and altered laboratory tests. **Conclusion:** The patients in the analyzed articles presented laboratory findings compatible with the picture of acute pancreatitis, in addition to the characteristic clinical picture and variable evolution. More primary studies are needed with larger and more homogeneous populations to understand how the relationship between the two diseases actually occurs.

Keywords: Acute pancreatitis; COVID-19; SARS-CoV-2.

Resumen

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es analizar los mecanismos fisiopatológicos presentes en pacientes con COVID-19 que desarrollaron pancreatitis aguda. En segundo lugar, buscamos evaluar su estado clínico y comprender la epidemiología actual de esta patología en un escenario post-COVID-19. **Métodos:** Este estudio es una revisión integrativa de la literatura, en la que se utilizaron las palabras clave “pancreatite aguda” y “COVID-19”, sus variantes y combinaciones en inglés en las bases de datos PubMed y SciELO. Como criterios de inclusión se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, de casos y controles, de cohortes y transversales. Fueron seleccionadas investigaciones con pacientes de todas las edades, con período de publicación a partir de 2020 y en portugués, inglés y español. **Resultados:** Se seleccionaron nueve artículos para esta revisión integradora, el 44% de los cuales fueron transversales (n = 4) y el 66% fueron de cohorte (n = 5). **Discusión:** Se cree que el daño pancreático es paralelo a la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Esto puede deberse a mecanismos del propio virus, la respuesta del huésped o los medicamentos utilizados para tratar la COVID-19. Aún así, la mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico severo y pruebas de laboratorio alteradas. **Conclusión:** Los pacientes de los artículos analizados presentaron hallazgos de laboratorio compatibles con el cuadro de pancreatitis aguda, además del cuadro clínico característico y evolución variable. Se necesitan más estudios primarios con poblaciones más grandes y homogéneas para comprender cómo se produce realmente la relación entre las dos enfermedades.

Palabras clave: Pancreatitis aguda; COVID-19; SARS-CoV-2.

1. Introdução

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória comum do pâncreas exócrino que causa dor abdominal intensa e disfunção de múltiplos órgãos, podendo levar à necrose pancreática e falência persistente de órgãos (Petrov & Yadav, 2018). Os pacientes com essa doença apresentam, em sua maioria, dor epigástrica ou abdominal difusa, náuseas e vômitos, distensão abdominal, febre, falta de ar, irritabilidade e alteração do nível de consciência. Ainda, pode haver pirexia, queda da saturação de oxigênio, taquipneia, taquicardia, hipotensão, defesa abdominal e oligúria (Kiryama et al., 2009).

A pancreatite aguda possui alta prevalência mundial e encontra-se como a principal causa de hospitalizações por origem gastrointestinal (Weiss et al., 2021). Esta doença afeta predominantemente pessoas de meia-idade ou mais velhas. Globalmente, a sua incidência varia e depende, sobretudo, da causa. As regiões com maior incidência são as regiões da América do Norte e do Pacífico Ocidental. A Europa como um todo é uma região de baixa incidência, apesar de que a incidência de pancreatite aguda possa variar em todo o continente, sendo o norte e o leste da Europa os mais afetados (Petrov & Yadav, 2018).

Embora cálculos biliares e consumo de álcool sejam as causas mais comuns de pancreatite aguda, hipertrigliceridemia, drogas, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), trauma, obesidade, diabetes e infecção também são desencadeadores de inflamação local e sistêmica, devendo a infecção por COVID-19 ser destacada como uma das infecções potencializadoras da doença (Zheng et al., 2021). Desde dezembro de 2020, a pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, tem acarretado diversas consequências psicológicas e físicas para os pacientes. Acredita-se que existem vários mecanismos durante o desenvolvimento desta doença que possam levar a danos ao pâncreas, sejam eles expressos diretamente pelo próprio vírus, por administração de medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19 ou uma resposta do organismo à infecção (Zippi et al., 2020).

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo principal analisar os mecanismos fisiopatológicos presentes em pacientes com COVID-19 que desenvolveram pancreatite aguda. Secundariamente, busca-se avaliar seu quadro clínico e entender a epidemiologia atual desta patologia em um cenário pós COVID-19.

2. Metodologia

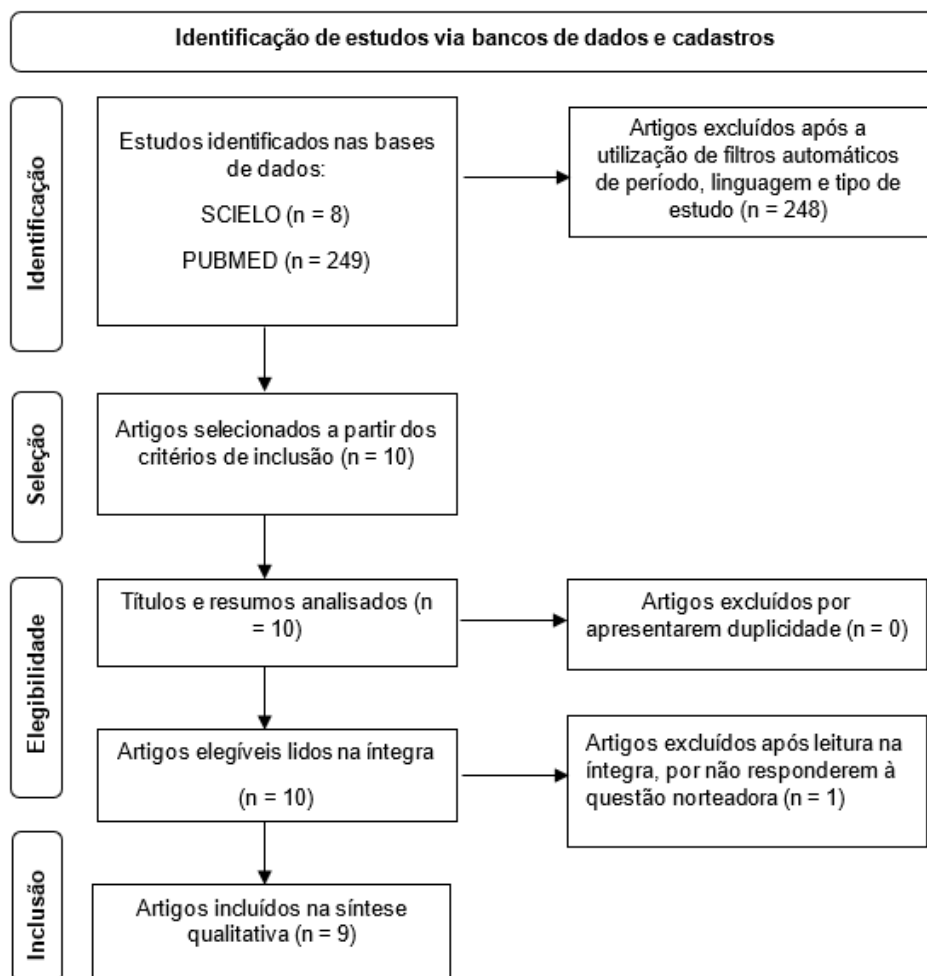
Este estudo é uma revisão de literatura do tipo integrativa sobre a COVID-19 como causadora da pancreatite aguda. Este tipo de estudo reúne achados de estudos primários realizados através de diferentes metodologias e permite aos revisores realizarem uma síntese dos resultados sem alterar a ideia de base dos estudos incluídos, gerando novas abordagens e

perspectivas sobre o assunto revisado (Soares et al., 2013).

Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), a partir dos descritores “pancreatite aguda” e “*COVID-19*”, suas combinações e variantes em inglês. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos com nível de evidência maior do que 2, sendo eles estudos do tipo ensaio clínico randomizado, caso controle, coorte e estudos transversais. Foram selecionadas pesquisas com pacientes de todas as idades, com período de publicação a partir de 2020 e nas línguas português, inglês e espanhol. Quanto aos critérios de exclusão empregados, se destacam: trabalhos publicados antes de 2020, do tipo revisão sistemática, meta-análise, revisão de literatura, artigos de opinião, relatos e séries de casos e estudos que não corresponderam ao tema proposto. A partir desses critérios, criou-se a seguinte pergunta norteadora: “*qual a relação entre a COVID-19 e pancreatite aguda e quais as suas repercussões clínicas e epidemiológicas?*”.

A seleção dos artigos seguiu o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Prisma, 2021). A busca nas bases de dados resultou em 257 artigos, conforme demonstrado na Figura 1. Foram excluídos 248 artigos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos por meio da aplicação de filtros automáticos. Destes, 10 artigos foram selecionados para a leitura do título e do resumo, não sendo identificada nenhuma duplicata. Após a leitura na íntegra dos 10 artigos, apenas 1 foi excluído por não responder à pergunta norteadora do estudo.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA adaptado pelos autores para a revisão integrativa.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Foram selecionados 9 artigos para essa revisão integrativa, sendo 44% do tipo estudo transversal (n = 4) e 66%, do tipo coorte (n = 5), sintetizados no Quadro 1. Os artigos apresentam, de forma concisa, parâmetros epidemiológicos, desfechos clínicos e implicações fisiopatológicas no que tange ao desenvolvimento de pancreatite aguda em pacientes com COVID-19.

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Autor (ano)	País	Tipo de estudo	Conclusão
Guadarrama et al. (2022)	México	Estudo transversal	A pancreatite aguda no COVID-19 pode ocorrer devido ao efeito citopático direto da replicação local do SARS-CoV-2 ou indiretamente pela resposta imune deletéria induzida pelo vírus.
Ekin et al. (2022)	Turquia	Estudo transversal	Houve diferença significativa na incidência de pancreatite idiopática entre pacientes com COVID-19 e não-COVID-19. Os resultados sugerem que o vírus SARS-Cov-2 pode estar entre os fatores que levam à pancreatite aguda.
Bulthuis et al. (2021)	Holanda	Estudo transversal	A pancreatite aguda relacionada à COVID-19 é rara e de pouco impacto clínico. Os autores criaram a hipótese de que a pancreatite aguda ocorre em pacientes com doença grave devido à infecção por COVID-19 como resultado de hipoperfusão transitória e isquemia pancreática, não como resultado direto do vírus.
Meric et al. (2021)	Itália	Estudo transversal	Pacientes com COVID-19 e pancreatite aguda possuem níveis alterados de glicose e presença de edema ou necrose nas imagens radiológicas.
Miyazaki et al. (2022)	Japão	Estudo transversal	A análise de regressão logística revelou a administração de remdesivir como um preditor independente do aumento dos níveis de enzimas pancreáticas.
Saleh et al. (2021)	Egito	Coorte	Dos pacientes analisados, apenas 5 crianças apresentaram pancreatite aguda concomitante à infecção de COVID-19.
Karaali & Topal (2021)	Turquia	Coorte	A gravidade e a mortalidade da pancreatite aguda aumentam em pacientes com infecção concomitante de COVID-19. Essa taxa aumenta ainda mais na presença de pneumonia associada à COVID-19.
Pandanaboyana et al. (2021)	Reino Unido	Coorte	Pacientes com pancreatite aguda e infecção coexistente por SARS-CoV-2 têm risco aumentado de pancreatite aguda grave, piores resultados clínicos, tempo prolongado de internação e alta mortalidade em 30 dias.
Inamdar et al. (2020)	Estados Unidos da América	Coorte	Pacientes negros e hispânicos com pancreatite tiveram maior probabilidade de serem diagnosticados com COVID-19 após análise multivariada.

Fonte: Autores (2023).

Epidemiologia

Em pacientes com pancreatite aguda, a incidência de COVID-19 é maior em homens do que em mulheres. A influência do cromossomo X e dos hormônios sexuais na imunidade inata e adaptativa foi proposta como uma possível explicação para essa ocorrência. Em relação a faixa etária, observou-se maior ocorrência em pacientes acima de 63 anos (Bulthuis et al., 2021; Ekin et al., 2022; Guadarrama et al., 2022). Em relação a etnia, foi observada maior prevalência em pacientes negros e hispânicos (Inamdar et al., 2020).

Embora tenha-se observado muitos casos de COVID-19 como causadora de pancreatite aguda, Bulthuis et al. (2021)

relatam que a incidência da concomitância dessas duas doenças é muito baixa e com impacto clínico limitado, sendo que dos 433 participantes do estudo, apenas um foi diagnosticado com pancreatite aguda como potencial complicação da COVID-19. Nesse sentido, os autores acreditam que a pancreatite aguda tenha sido resultado de uma hipoperfusão transitória e isquemia pancreática, havendo pouca relação direta com o vírus SARS-CoV-2.

Mecanismos fisiopatológicos do surgimento de pancreatite aguda em pacientes com COVID-19

Acredita-se que o dano pancreático ocorre paralelamente à gravidade da doença em pacientes com COVID-19 (Ekin et al., 2022). O COVID-PAN, o maior estudo de coorte internacional multicêntrico que avaliou a relação da infecção de COVID-19 e pancreatite aguda, sugere que esta última pode ser causada diretamente pelo efeito citopático mediado pela replicação do SARS-CoV-2 ou pelos processos inflamatórios emergentes devido à presença de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) no pâncreas (Almeida et al., 2021; Pandanaboyana et al., 2021). Nesse sentido, em uma meta-análise recente, foi identificado que o nível de RNA mensageiro da expressão de ECA-2 estava mais alto no pâncreas do que no pulmão e os receptores, sendo expressos tanto nas células endócrinas quanto nas ilhotas do pâncreas (Mao et al., 2020).

Essa enzima é expressa em vários tecidos, incluindo músculo esquelético, células beta-pancreáticas e tecido adiposo (Brandão et al., 2021). Acredita-se que o vírus SARS-CoV-2 tenha tropismo para as células pancreáticas. Esse cenário, juntamente com o aumento da inflamação causado pelo vírus e pela presença dos receptores ECA-2 no pâncreas faz com que este órgão seja lesado, a cascata inflamatória seja ativada e as enzimas do suco pancreático atuem no próprio parênquima. Tudo isso irá gerar, então, dano intersticial ou necrotizante e quadros exacerbados de pancreatite aguda (Sá et al., 2021).

Além disso, um estudo que abordou 201 pacientes com COVID-19 tratados com Remdesivir, foram encontrados altos níveis de enzimas pancreáticas neste grupo. Acredita-se a administração desse medicamento foi um preditor independente de aumento dos níveis de enzimas pancreáticas, além da gravidade do COVID-19. (Miyazaki et al., 2022).

Quadro clínico

Inicialmente, os sintomas de COVID-19 eram majoritariamente respiratórios e, em menor grau, gastrointestinais. No entanto, à medida que a pandemia evoluiu, o trato gastrointestinal e o pâncreas foram identificados como órgãos-alvo potenciais do SARS-CoV-2 com base na expressão de ACE-2, o principal receptor de SARS-CoV-2, na célula da ilhota pancreática (Pandanaboyana et al., 2021).

Em um estudo de coorte multicêntrico, realizado no Egito, 398 crianças com diagnóstico de COVID-19 foram avaliadas quanto às manifestações clínicas e complicações. Destas, apenas 1.25% (n=5) foram diagnosticados com pancreatite aguda. Esses pacientes foram atendidos no departamento de emergência apresentando dor epigástrica com irradiação para as costas, associado a febre, náuseas, vômitos e diarreia. Ainda, ao exame físico, apresentavam taquicardia e taquipneia com hipoxia; o exame abdominal revelou sensibilidade epigástrica intensa (Saleh et al., 2022).

Quanto aos exames laboratoriais, os pacientes deste estudo estavam com elevação de lipase e amilase (> 3 vezes do limite superior da normalidade), discreta elevação de aspartato aminotransferase (AST) e alanina transaminase (ALT) (Saleh et al., 2022). Um consenso importante encontrado em várias pesquisas é que níveis elevados da enzima pancreática lipase estão associados a um prognóstico desfavorável. Além disso, embora em menor quantidade de estudos, também foi relatado um aumento da enzima amilase pancreática (Weinberg et al., 2022). Ademais, pacientes com COVID-19 podem apresentar níveis de glicose e presença de edema ou necrose nas imagens radiológicas, embora o mecanismo para que isso ocorra não esteja completamente definido (Meric et al., 2021).

Inamdar et al. (2020) identificaram que o tempo de permanência e a necessidade de ventilação mecânica foram maiores em pacientes com pancreatite aguda também positivos para COVID-19, em comparação com aqueles sem COVID-19.

Além disso, parece haver um risco aumentado de mortalidade em pacientes com escores BISAP ≥ 3 e achados de tomografia computadorizada de pneumonia compatível com COVID-19. Karaali E Topal (2021) acreditam que os parâmetros inflamatórios também tiveram efeito sobre a mortalidade.

4. Conclusão

A pancreatite aguda em pacientes com COVID-19 tem sido relatada em diversos estudos. Os pacientes dos artigos analisados apresentaram achados laboratoriais compatíveis com o quadro de pancreatite aguda, além de quadro clínico característico e evolução variável. A maioria dos pacientes passou por quadros severos durante o momento de internação com estas duas enfermidades, o que sugere que a gravidade da concomitância das duas doenças. Ademais, vários podem ser os mecanismos fisiopatológicos para que isso ocorra, no entanto, a teoria mais aceita atualmente é a afinidade do vírus SARS-CoV-2 pelos receptores ECA-2, que, presentes no pâncreas, podem sofrer a ação direta desse vírus, culminando, assim, na pancreatite aguda.

Como limitações do estudo, tem-se a carência de estudos que forneçam resultados em amostras maiores de pacientes. Portanto, é preciso que sejam feitos mais estudos primários com populações maiores e mais homogêneas para entendermos como a relação entre as duas doenças, de fato, ocorrem.

Nesse sentido, para estudos futuros acerca do tema, sugere-se a realização de pesquisas com amostras maiores e mais homogêneas de pacientes, a fim de obter resultados mais robustos e generalizáveis. Além disso, seria interessante investigar de forma mais aprofundada os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à associação entre a COVID-19 e a pancreatite aguda, especialmente em relação à afinidade do vírus SARS-CoV-2 pelos receptores ECA-2 presentes no pâncreas. Estudos adicionais também podem se concentrar na identificação de fatores de risco específicos e na avaliação de possíveis estratégias de prevenção e manejo da pancreatite aguda em pacientes com COVID-19. Essas abordagens contribuiriam para uma melhor compreensão da interação entre as duas doenças e para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais eficazes.

Referências

- Almeida, A. B. de, Abrão, J. S., Luz, T. N., Delmoro, A. C. L., Camilo, F. F., Oliveira, C. H. S., Souza, F., Terra, M. C., Oliveira, C. M. de, & Salles, B. C. C. (2021). Marcadores bioquímicos na COVID-19: Uma revisão na literatura. *Research, Society and Development*, 10(3), e6310313045. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13045>
- Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Cordeiro, L. H. de O., Lima, D. N. de, Medeiros, C. de H., Albuquerque, J. P. V. e S. de, Ramos, M. E. L. A., Albêlo, R. C. C., Matos, M. F. P., & Sarinho, E. S. C. (2021). Papel do imunometabolismo, receptores Toll-Like e ECA 2 na COVID-19. *Arquivos de Asma, Alergia E Imunologia*, 5(1), 66–78. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20210012>
- Bulthuis, M. C., Boxhoorn, L., Beudel, M., Elbers, P. W. G., Kop, M. P. M., van Wanrooij, R. L. J., Besselink, M. G., & Voermans, R. P. (2021). Acute pancreatitis in COVID-19 patients: true risk? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 56(5), 585–587. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1896776>
- EBiK, B., Bacaksiz, F., & EKİN, N. (2022). Does covid-19 cause pancreatitis? *Arquivos de Gastroenterologia*, 59, 71–74. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.20220001-13>
- Guadarrama, L. H., Durán, J. A., Pastrana, J. E. N., & Arteaga, R. A. S. (2022). Pancreatitis aguda asociada a COVID-19. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 20(1). <https://doi.org/10.35366/103550>
- Karaali, R., & Topal, F. (2021). Evaluating the effect of SARS-Cov-2 infection on prognosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 49, 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.06.045>
- Kiriyama, S., Gabata, T., Takada, T., Hirata, K., Yoshida, M., Mayumi, T., Hirota, M., Kadoya, M., Yamanouchi, E., Hattori, T., Takeda, K., Kimura, Y., Amano, H., Wada, K., Sekimoto, M., Arata, S., Yokoe, M., & Hirota, M. (2009). New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 17(1), 24–36. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0214-3>
- Mao, R., Qiu, Y., He, J.-S., Tan, J.-Y., Li, X.-H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L.-R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M.-H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(7). [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30126-6)
- Meric, S., Aktokmakyan, T. V., Tokocin, M., Aktimur, Y. E., Hacim, N. A., & Yavuz, E. (2021). COVID-19 and acute biliary pancreatitis: comparative analysis between the normal period and COVID-19 pandemic. *Annali Italiani Di Chirurgia*, 92, 728–731. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166231/>

- Miyazaki, K., Yoshimura, Y., Miyata, N., Sasaki, H., Shiba, A., Aga, M., Hamakawa, Y., Taniguchi, Y., Misumi, Y., Agemi, Y., Shimokawa, T., Okamoto, H., & Tachikawa, N. (2022). Acute pancreatitis or severe increase in pancreatic enzyme levels following remdesivir administration in COVID-19 patients: an observational study. *Scientific Reports*, *12*(1), 5323. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09170-4>
- Pandanaboyana, S., Moir, J., Leeds, J. S., Oppong, K., Kanwar, A., Marzouk, A., Belgaumkar, A., Gupta, A., Siriwardena, A. K., Haque, A. R., Awan, A., Balakrishnan, A., Rawashdeh, A., Ivanov, B., Parmar, C., M Halloran, C., Caruana, C., Borg, C.-M., Gomez, D., & Damaskos, D. (2021). SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study. *Gut*, *70*(6), 1061–1069. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323364>
- Petrov, M. S., & Yadav, D. (2018). Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(3), 175–184. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
- PRISMA. (2021). *PRISMA*. www.prisma-statement.org. <https://www.prisma-statement.org/>
- Sá, K., Cruz, G., Flores, I., Araújo, L., Estebez, E., Holanda, I., Silva, G., Martins, U., Martins, M., & Dedivits, R. (2021). Pancreatite posterior a infecção por SARS-CoV-2 em paciente pediátrico indígena da tribo Paranapuã. *Residência Pediátrica*, *11*(2), 1–3. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n2-692>
- Saleh, N. Y., Aboelghar, H. M., Salem, S. S., Ibrahim, R. A., Khalil, F. O., Abdelgawad, A. S., & Mahmoud, A. A. (2021). The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatrics*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02614-2>
- Soares, C. B., Hoga, L. A. K., Peduzzi, M., Sangaleti, C., Yonekura, T., & Silva, D. R. A. D. (2014). Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, *48*(2), 335–345. <https://doi.org/10.1590/s0080-6234201400002000020>
- Weinberg, G. G., Peixoto, D. V. G., Queiroz, T. R. C. de, Uchôa, E. P. de A. D., & Silva, T. de P. S. da. (2022). Repercussões pancreáticas entre pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Development*, *8*(11), 76014–76026. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n11-351>
- Weiss, F. U., Laemmerhirt, F., & Lerch, M. M. (2021). Acute Pancreatitis: Genetic Risk and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(2), 190. <https://doi.org/10.3390/jcm10020190>
- Zheng, Z., Ding, Y.-X., Qu, Y.-X., Cao, F., & Li, F. (2021). A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Annals of Translational Medicine*, *9*(1). <https://doi.org/10.21037/atm-20-4802>
- Zippi, M., Hong, W., Traversa, G., Maccioni, F., De Biase, D., Gallo, C., & Fiorino, S. (2020). Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review. *Le Infezioni in Medicina*, *28*(4), 507–515. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257624/>