

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**JOSÉ MARIA MENDES MORAES**

**Realimentação oral em pacientes com pancreatite aguda: a composição química e calórica da dieta influencia na recorrência da dor abdominal?**

**Juiz de Fora**

**2009**

**JOSÉ MARIA MENDES MORAES**

**Realimentação oral em pacientes com pancreatite aguda: a composição química e calórica da dieta influencia na recorrência da dor abdominal?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli**

**Juiz de Fora**

**2009**

Moraes, José Maria Mendes.

Realimentação oral em pacientes com pancreatite aguda : a composição química e calórica da dieta influencia na recorrência da dor abdominal? / José Maria Mendes Moraes. – 2009.

51 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Pancreatite. 2. Nutrição. I. Título.

CDU 616.37

**JOSÉ MARIA MENDES MORAES**

**Realimentação oral em pacientes com pancreatite aguda: a composição química e calórica da dieta influencia na recorrência da dor abdominal?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovado em 18 de dezembro de 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Luiz Carlos Bertges  
SUPREMA

---

Prof. José Galvão Alves  
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

À minha esposa Ana Lúcia, meus filhos Thiago e Fábio,  
minhas noras Tatiana e Renata e meu querido neto Arthur:  
sem vocês, não teria acontecido.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu a vida para poder caminhar e evoluir.

Aos meus pais Teresinha e Herbert, que estarão sempre no meu coração por toda educação e carinho que me deram. Pai, embora você tenha partido, continua sempre presente em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos pelo carinho e incentivo.

Ao meu querido neto Arthur, que, embora tenha apenas três anos, foi meu combustível para continuar com essa difícil jornada.

Ao meu querido amigo, mentor e orientador Prof. Júlio Chebli pela paciência, incentivo, compreensão e ajuda constantes para o término deste trabalho.

Aos meus amigos Dr. Carlos Alberto Ghetti, Dra. Erika Bertges, Kátia Moura e Regina Macedo pela importância em minha história, em especial aos doutores Luiz Carlos Bertges, Klaus Bertges, Guilherme Felga, Pedro Gaburri e Márcio Franco pelos dias infindáveis de real trabalho.

Ao Prof. Alexandre Zanini pela ajuda nas análises estatísticas.

## RESUMO

Na pancreatite aguda (PA), a necessidade de restringir gordura durante a realimentação ainda não foi estudada. A tese é que iniciar a realimentação oral com dieta sólida completa após PA seria seguro e poderia resultar em um tempo menor de hospitalização. O objetivo deste trabalho foi explorar a segurança e o tempo de internação quando uma dieta sólida completa é utilizada como refeição inicial após quadro de PA leve, comparando com outras duas dietas: líquida e pastosa. Pacientes com PA leve foram randomizados para receber uma entre três dietas: líquida clara, pastosa ou sólida completa como refeição inicial durante realimentação oral. A progressão da dieta e a alta hospitalar foram determinadas por médicos não membros da equipe do ensaio. Os pacientes foram monitorados diariamente para recorrência de dor abdominal (*endpoint* primário), tolerância à dieta, tempo de internação (*endpoint* secundário) e durante sete dias após a alta para registrar a frequência da recorrência de dor. Um total de 210 pacientes foi avaliado, 70 em cada tipo de dieta. Baseado no protocolo, não houve diferença na frequência da recorrência de dor durante a realimentação entre os três tipos de dieta: 20% para a dieta líquida, 17% para a pastosa e 21% para a sólida completa ( $P=0,80$ ). Os pacientes que receberam uma dieta sólida completa sem recorrência de dor abdominal tiveram um tempo menor de internação (mediano de -1,5 dia) quando comparados com os que receberam a dieta pastosa ou líquida ( $P=0,000$ ). A realimentação com dieta sólida completa após PA leve foi bem tolerada e resultou em um tempo menor de internação em pacientes sem recorrência de dor abdominal.

Palavras-chave: Pancreatite Aguda. Realimentação. Nutrição. Ensaio Randomizado.

## ABSTRACT

In acute pancreatitis (AP) the need for fat restriction during refeeding has not been studied. The thesis is that to start oral refeeding with a full solid diet after mild AP would be safe and might result in a shorter length of hospitalization. The objective of this study was to explore the safety and length of hospital stay when a full solid diet is used as the initial meal after a mild AP comparing to two other diets: liquid and pasty. Patients with mild AP were randomized to receive one of three diets: clear liquid, pasty or full solid as the initial meal during oral refeeding. Diet progression and hospital discharge were determined by non-members of the trial team. Patients were monitored daily for abdominal pain recurrence (primary endpoint), diet tolerance, length of hospitalization (secondary endpoint) and during seven days after discharge to record the pain recurrence rates. A total of 210 patients was evaluated, 70 in each type of diet. Based on the protocol, there was no difference in pain recurrence rates during refeeding between the three diet types: 20% for liquid diet, 17% for pasty and 21% for full solid ( $P=0.80$ ). The patients who received a full solid diet without abdominal pain recurrence had a shorter length of hospitalization (median of -1.5 days) when compared with those who received the liquid or pasty diets ( $P=0.000$ ). Oral refeeding with a full solid diet after mild AP was well tolerated and resulted in a shorter length of hospitalization in patients without abdominal pain recurrence.

Keywords: Acute Pancreatitis. Refeeding. Nutrition. Randomized Trial.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>08</b>
<b>1.1</b>	<b>Considerações Gerais.....</b>	<b>08</b>
<b>1.2</b>	<b>Fisiologia da Secreção Pancreática.....</b>	<b>08</b>
1.2.1	Introdução.....	08
1.2.2	Secreção de bicarbonato.....	09
1.2.3	Secreção de enzimas.....	09
1.2.4	Regulação da secreção pancreática exócrina.....	10
1.2.5	Regulação da secreção pancreática endócrina.....	12
<b>1.3</b>	<b>Nutrientes e o Pâncreas.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>Justificativa.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>17</b>
3.1	Estudo.....	17
3.2	Medidas de Evolução.....	21
3.3	Cálculo do Tamanho da Amostra.....	21
3.4	Análise Estatística.....	21
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>23</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>26</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>48</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações Gerais

Pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório agudo do pâncreas que pode envolver tecidos peripancreáticos e/ou sistemas orgânicos distantes (BRADLEY, 1993). Embora o conhecimento sobre a doença tenha aumentado substancialmente nos últimos anos, a morbimortalidade causada pela PA ainda é significativa, com taxas de mortalidade superiores a 20% na forma grave da doença (BANKS, 1997).

Várias condições são conhecidas como causadoras de pancreatite, sendo em nosso meio a litíase biliar e o alcoolismo crônico as mais frequentes, correspondendo a 80-90% dos casos (CHEBLI et al., 2000). Outras causas importantes incluem: hipertrigliceridemia (CHEBLI et al., 1999), drogas, traumatismo, infecções, autoimunidade (GABURRI et al., 2000), microlitíase (LEE et al., 1992; CHEBLI et al., 2000), entre outras. A autodigestão por ativação de pró-enzimas pancreáticas é a teoria primária na patogênese da PA. Com base nesta teoria, pacientes com PA são mantidos em jejum oral nos primeiros dias da doença para evitar estimulação pancreática e, desta forma, reduzir a dor abdominal e, talvez, atenuar a inflamação pancreática (BANKS, 1993; BANKS, 1997; CHEBLI et al., 2000).

## 1.2 Fisiologia da Secreção Pancreática

### 1.2.1 Introdução

O pâncreas é uma glândula de localização retroperitoneal que apresenta importantes funções endócrinas e exócrinas. A cabeça e processo uncinado do pâncreas estabelecem relação com a pequena curvatura do duodeno, enquanto corpo e cauda relacionam-se com a borda gástrica e o baço respectivamente. As artérias gastroduodenais e os ramos da artéria esplênica são as principais vias de irrigação do órgão. As ilhotas de *Langerhans* são constituídas de agrupamentos de células espalhadas pela glândula e produzem a secreção endócrina, que é lançada diretamente nos capilares sanguíneos. As células beta secretam insulina e as células não beta secretam outros hormônios, como o glucagon, o peptídeo pancreático e a somatostatina. A porção exócrina representa 80% do tecido pancreático e consiste de duas unidades funcionais: as células acinares, que secretam enzimas digestivas, e

as células centroacinares e ductais, que secretam fluidos e eletrólitos (NIELSEN, 1968; FLAMANT, 1984).

A secreção pancreática exócrina é regulada por vários peptídeos liberados no trato gastrointestinal. Alguns, como a secretina e a colecistocinina (CCK), estimulam a secreção, enquanto outros, como a somatostatina e o polipeptídeo pancreático, são inibitórios da mesma. O pâncreas secreta aproximadamente 20 enzimas digestivas e seus cofatores. Algumas destas enzimas são ativadas no duodeno por ação da enteroquinase e do cálcio. Estas enzimas pancreáticas são responsáveis pela maior parte da digestão intraluminal de proteínas da dieta, além dos triglicerídeos e carboidratos. São importantes também para a clivagem de algumas vitaminas de suas moléculas transportadoras, como as vitaminas A e B12, o que permite sua pronta absorção. Em função da grande quantidade de enzimas secretadas e da grande reserva funcional glandular, uma dificuldade de digestão e consequente deficiência nutricional só ocorrem quando mais de 90% da glândula for destruída (NIELSEN, 1968; FLAMANT, 1984).

### **1.2.2 Secreção de bicarbonato**

O pâncreas secreta diariamente entre 1.500-3.000 ml de suco isosmótico, com pH entre 8,0-8,5. A concentração total dos principais ânions, como o  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$  atinge 150mEq/L. Após as refeições, quando ocorre a maior produção, a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  atinge os 150mEq/L, enquanto a de  $\text{Cl}^-$  fica em menos de 50mEq/L. Esta taxa de secreção é invertida quando a produção é muito baixa. O pH elevado do suco pancreático neutraliza o quimo ácido que chega ao duodeno e cria o meio adequado para a ação das enzimas pancreáticas. Além do cloro e bicarbonato, o suco pancreático contém  $\text{Ca}^{++}$  e traços de  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{HPO}_4^-$  e  $\text{SO}_4^-$ . A função destes últimos não é bem conhecida (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

### **1.2.3 Secreção de enzimas**

Na glândula pancreática, são produzidas quatro classes de enzimas: proteolíticas, lipolíticas, hidrolizadoras de carboidratos e nucleolíticas. Duas das enzimas proteolíticas, a tripsina e a quimotripsina, são secretadas sob a forma de proenzimas chamadas tripsinogênio

e quimotripsinogênio. Estas, por sua vez, são ativadas na luz duodenal por ação de enteroquinases produzidas na mucosa duodenal. Uma vez formada a tripsina, a mesma ativará outras proenzimas. A tripsina e a quimotripsina constituem a maior parte da secreção e são endopeptidases que clivam as ligações peptídicas das proteínas, produzindo oligopeptídeos e aminoácidos. Além destas, o pâncreas produz carboxipeptidases A, B e elastase (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

As enzimas lipolíticas são secretadas na forma ativa, sendo a lipase o principal componente: hidrolisa triglicerídeos em diglicerídeos, monoglicerídeos e ácidos graxos. A lipase age na interface entre a gordura e a água, e sua ação é facilitada pela ação emulsificante dos sais biliares. Os sais biliares formam agregados moleculares chamados micelas, que solubilizam os produtos da digestão gordurosa no meio aquoso duodenal, facilitando a atividade da lipase pancreática. A colipase é um cofator de baixo peso molecular secretado pelo pâncreas, que se combina com a lipase, evitando que seja bloqueada ou removida da interface entre a água e a gordura pelos sais biliares. Além desta função, a colipase diminui o pH ótimo da lipase de 8,5 para 6,5, que é o pH existente no intestino delgado proximal. Por sua vez, maltose, maltotriose e dextrinas são os produtos resultantes da hidrólise do amido pela amilase. Por fim, as enzimas nucleolíticas hidrolisam as ligações fosfodiéster que unem os nucleotídeos dos ácidos nucléicos (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

#### **1.2.4 Regulação da secreção pancreática exócrina**

Existem dois padrões de secreção pancreática. O primeiro é o da secreção basal, que ocorre a cada uma ou duas horas, com fluxos de bicarbonato e enzimas que permanecem por períodos de 10 a 15 minutos. O segundo padrão é o pós-prandial, que é resultado da interação complexa entre mecanismos neurais e hormonais. Está dividido em três fases: a primeira, a fase cefálica, ocorre em resposta à visão ou sabor dos alimentos, sendo provavelmente mediada pelo nervo vago. A mesma contribui com cerca de 25% da secreção pancreática total. O estímulo provocado pelo alimento atinge o complexo dorsal do vago e estimula as fibras eferentes vagais. Nesta fase, a acetilcolina é o principal neurotransmissor envolvido. O estímulo colinérgico produzirá enzimas e bicarbonato, principalmente em nível acinar. A secreção pancreática de bicarbonato desencadeada por estímulo vagal pode ser em parte mediada pelo peptídeo intestinal vasoativo (VIP), que está presente nos terminais vagais e em

todo o trato gastrointestinal (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

A segunda fase, a gástrica, ocorre parcialmente em resposta à distensão do estômago e pela presença de peptídeos e aminoácidos no lúmen gástrico, que estimulam a liberação de gastrina, provavelmente por reflexos vagais, sendo responsável por 10% da secreção pancreática. A liberação de gastrina e os reflexos neurais estimulam a secreção ácida pela célula parietal gástrica, bem como a secreção enzimática pancreática.

A terceira fase, a intestinal, é a mais importante e complexa. Inicia em resposta à entrada de ácido no duodeno. Quando o pH do conteúdo duodenal atinge níveis de 4,5 ou menos e, em menor proporção, quando há presença de ácidos graxos e biliares, ocorre a liberação de secretina para a corrente circulatória, que, por sua vez, estimula os ductos pancreáticos e biliares a secretarem bicarbonato. Os ácidos graxos, oligopeptídeos e aminoácidos na luz duodenal causam a liberação de CCK para a corrente circulatória, que estimula a secreção enzimática do pâncreas efetuada nas células acinares. É possível que a CCK e a secretina atuem potencializando tanto a secreção de bicarbonato quanto a secreção enzimática, ou seja, a ação em conjunto é maior que a soma da ação isolada de ambas (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

Até recentemente, imaginava-se que a CCK liberada na corrente circulatória atuasse diretamente nas células acinares pancreáticas através de receptores de CCK. Entretanto, em humanos parece não ocorrer expressão dos receptores de CCK. Assim, a CCK interage com neurônios aferentes vagais e estimula secreção através de vias eferentes vagais. Esta observação é consistente com o achado de os efeitos fisiológicos da CCK serem bloqueados com uso de atropina. A secreção gástrica também estimula a secreção pancreática através da remoção do *feedback* inibitório da tripsina.

Normalmente, após digestão proteica, a tripsina digere o fator liberador de CCK, que é elaborado por células endócrinas no duodeno. Além disso, é importante ressaltar que nutrientes (glicose, aminoácidos e ácidos graxos) presentes no íleo distal e cólon proximal podem inibir a CCK ou a secreção pancreática estimulada pela alimentação. Esta inibição pode ocorrer por ação de hormônios (como PYY) ou por reflexos vagais, envolvendo polipeptídeos pancreáticos. Embora a CCK e a secretina induzam a secreção pancreática, outros hormônios, como o polipeptídeo pancreático (PP) e o peptídeo YY, inibem a secreção pancreática basal. Os mesmos são produzidos pela mucosa intestinal e parecem atuar através

de mecanismos de retroalimentação para inibir a produção pancreática excessiva de enzimas e eletrólitos (WORMSLEY, 1977; LAUGIER, 1985; OGAMI; OTSUKI, 1998).

### **1.2.5 Regulação da secreção pancreática endócrina**

O intestino exerce papel importante na regulação da liberação de insulina após ingestão de glicose. Assim, demonstrou-se que, após administração oral de glicose, há aumento sanguíneo de insulina e depuração de glicose mais rapidamente do que após infusão da mesma quantidade de glicose endovenosa (FELBER, 1971; ENGELKING, 1997).

Além disso, existe a liberação de hormônios intestinais que estimulam a secreção pancreática de insulina, dos quais se destacam: polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP conhecido como polipeptídeo inibidor gástrico). Estas incretinas causam rápida liberação de insulina, o que sugere que seu efeito primário seja a liberação dos estoques de insulina. Por outro lado, a somatostatina presente nas células D gástricas e nos neurônios de células intestinais, também liberada durante alimentação, modula a ação das incretinas, limitando dessa forma a liberação de insulina (FELBER, 1971; ENGELKING, 1997).

## **1.3 Nutrientes e o Pâncreas**

A digestão de alimentos e absorção de nutrientes compreende um processo complexo e refinado que requer integração de diversos sistemas, particularmente circulatório e gastrointestinal, este último participando através de etapas importantes envolvidas na secreção e absorção, além da motilidade característica deste setor. O pâncreas exerce papel importante nessas situações. Em condições normais, ele secreta mais de dez tipos de enzimas capazes de hidrolisar os macronutrientes (lipídios, proteínas e carboidratos) no lúmen intestinal. O alimento constitui o mais importante estímulo para secreção pancreática. Entretanto, durante os períodos de jejum, a secreção pancreática também ocorre, e sob forma particular. Assim, a secreção de água, bicarbonato e enzimas digestivas ocorre em paralelo com as fases da motilidade cíclica interdigestiva (MEIER; BEGLINGER, 2006).

Estudos em condições fisiológicas, utilizando voluntários saudáveis, demonstraram que a secreção enzimática pancreática associa-se com a composição dos nutrientes e com a

taxa de calorias liberadas no duodeno (BRUNNER ET AL., 1974; BOIVIN ET AL, 1990). Quando predomina a ingestão de carboidratos na dieta (mais de 50% das calorias totais), a secreção pancreática diminui. Por outro lado, se a taxa de infusão de calorias no duodeno aumenta, a secreção enzimática pancreática também aumenta, sendo que o débito máximo de enzimas pancreáticas é alcançado seguindo uma refeição mista de 20Kcal/kg/peso, embora a duração desta resposta aumente com maiores cargas calóricas (BRUNNER ET AL., 1974).

A resposta pancreática também é influenciada pelas propriedades físicas da refeição. Assim, dietas mistas sólido-líquidas induzem uma resposta mais prolongada que refeições líquidas ou homogêneas de conteúdo calórico similar (MALAGELADA ET AL., 1979). Em qualquer caso, a taxa de retenção gástrica e, conseqüentemente, de liberação duodenal de nutrientes estimulantes é fator importante na determinação da duração da secreção pancreática (KELLER ET AL., 1997).

#### **1.4 Justificativa**

A pancreatite aguda (PA) é uma condição de variável gravidade e evolução (BRADLEY, 1993). A maioria dos pacientes (80%) com PA apresentam a doença leve, que é caracterizada por uma evolução clínica, normalmente sem complicações, e que pode ser conduzida sem intervenções nutricionais específicas. Nesse contexto, é provável que se retome a dieta oral nos primeiros três-sete dias da internação (BANKS, 1993; BANKS ET AL., 2006). No entanto, o tempo exato de realimentação e o conteúdo da dieta oral são de relevância crítica na PA leve, já que 21-24% dos pacientes apresentam recorrência da dor abdominal, o que causa prolongamento da internação e exige apoio nutricional (LÉVY ET AL., 1997; CHEBLI ET AL., 2005). Portanto, saber quando se deve realimentar e que tipo de dieta deve ser oferecido aos pacientes na fase de convalescência da PA ainda é questão que surge com frequência, sendo a literatura muito escassa nesse assunto (BANKS, 1993; BANKS ET AL., 2006; MEIER ET AL., 2002; MEIER; BEGLINGER, 2006).

Na PA, geralmente, a ingestão oral de quantidades calóricas limitadas é normalmente iniciada quando os pacientes sentem fome, não dependem mais de narcóticos parenterais, não têm náusea e/ou vômitos e os ruídos hidroaéreos abdominais retornam (BANKS ET AL., 2006; PANDOL ET AL., 2007). Tradicionalmente, os pacientes que estão se recuperando de PA leve reiniciam a ingestão oral durante a internação com dieta de líquidos claros, baseado

na crença de que essa dieta não exerce efeitos estimulantes significativos na secreção exócrina pancreática (MEIER ET AL., 2002). Se essa dieta for tolerada, o nível calórico das refeições do paciente avança progressivamente até uma dieta com baixo teor de gordura. A alta hospitalar do paciente depende do sucesso da progressão da alimentação para refeição sólida completa (WHITCOMB, 2006).

Curiosamente, dois estudos recentes (JACOBSON ET AL., 2007; SATHIARAJ ET AL., 2008) relataram que uma dieta sólida de baixo teor gorduroso é comparável com uma dieta de líquidos claros em termos de segurança e probabilidade de recorrência da dor abdominal. Não obstante, na PA leve, a necessidade de restringir a gordura dietética no início da realimentação oral ainda não foi estudada (BANKS ET AL., 2006; PANDOL ET AL., 2007), portanto existe uma lacuna significativa na literatura sobre o assunto.

Em sujeitos com PA, supunha-se que a alimentação com alto teor de gordura poderia estimular a secreção pancreática, exacerbando a inflamação glandular e aumentando a duração da dor abdominal. Na realidade, há poucas evidências científicas para essas suposições (REBER, 2007). É fato conhecido que os lípidos estimulam mais intensamente a secreção pancreática, enquanto os carboidratos têm um efeito estimulante mais fraco (MEIER ET AL., 2002). De acordo com esse raciocínio fisiológico, os clínicos costumam prescrever para pacientes que estão se recuperando de um episódio de PA leve uma dieta com baixo teor de gordura, acreditando que assim se reduziria tanto a secreção pancreática exócrina, como a produção e liberação de colecistocinina (CCK) e, conseqüentemente, o efeito potencialmente prejudicial para o pâncreas inflamado (REBER, 2007). Essa abordagem, embora seja usual na prática clínica atual, é baseada apenas na aplicação prática de conhecimento fisiológico e experiência clínica, sem o apoio de evidências de ensaios clínicos apropriadamente projetados para avaliar como esses pacientes deveriam ser alimentados após melhora de suas condições clínicas.

O presente ensaio de pesquisa utiliza uma amostra representativa de participantes com PA leve e a introdução durante a realimentação de três tipos de dieta diferentes quanto às propriedades físicas da refeição, cargas calóricas e composição de nutrientes (sobretudo o teor de gordura) com o intuito de comparar entre elas tanto a segurança como o tempo de internação. A hipótese é de que começar a realimentação oral com uma dieta sólida completa em pacientes que estão se recuperando de PA leve seria seguro e poderia resultar em um

tempo menor de internação. Essas questões ainda não foram abordadas pela literatura corrente.

## **2 OBJETIVO**

Avaliar a segurança e o tempo de internação quando uma dieta sólida completa é usada como refeição inicial em pacientes que estão se recuperando de pancreatite aguda leve comparada com dois outros tipos de dieta: de líquidos claros e pastosa, as quais são gradualmente progredidas para uma dieta sólida completa.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Estudo

Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, prospectivo, randomizado e controlado, realizado nas enfermarias de gastroenterologia e cirurgia geral do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – MG. O protocolo do estudo foi definido de acordo com a declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos desta instituição. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre informado antes de serem admitidos para o estudo.

Todos os pacientes adultos com PA internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora entre julho de 2004 e julho de 2008 foram triados para admissão a este estudo. Os critérios de inclusão foram: 1) Presença de dor abdominal superior com duração de pelo menos 24 horas associada a níveis séricos elevados de amilase e/ou lipase acima de três vezes o limite superior normal (LSN), e/ou um exame de tomografia computadorizada (TC), mostrando evidências inequívocas de PA; 2) PA leve definida pela ausência ou menos de 30% de necrose pancreática se o exame de TC abdominal foi realizado com *bolus* de contraste intravenoso, e ausência de disfunção orgânica (choque, insuficiência respiratória ou renal e sangramento gastrointestinal) durante a internação, conforme definido pelo Consenso de Atlanta (BRADLEY, 1993).

Os pacientes foram considerados inelegíveis se tivessem: 1) Um exame de TC com mais de 30% de necrose pancreática; 2) Evidência de insuficiência orgânica em qualquer momento após a internação; 3) Complicações de PA que exigissem intervenção cirúrgica; 4) Recebido qualquer suporte nutricional antes da randomização; 5) Comorbidades graves que implicassem prolongamento do período de internação; 6) Recebido analgésico parenteral para dor nas 12 horas antes da randomização; 7) Neoplasia pancreática como etiologia da sua pancreatite. Além disso, mulheres grávidas ou lactantes não foram incluídas no estudo.

Ao se incluir um paciente no ensaio, os critérios de elegibilidade foram avaliados, características demográficas e relacionadas à doença foram registradas, e amostras de sangue foram obtidas para avaliação hematológica e bioquímica sanguínea. Os seguintes dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram registrados: gênero, idade, raça, etiologia da PA, escore de Ranson, número de dias de dor abdominal antes da internação, número de dias de

dor abdominal antes da realimentação oral, níveis séricos de amilase e lipase na véspera da reintrodução da dieta oral, o tempo da internação e, entre os pacientes que apresentaram recorrência de dor, o número de dias após a reintrodução da dieta oral em que a dor recorreu (APÊNDICE).

A decisão de realimentar o paciente com PA era tomada pela equipe médica que cuidava do paciente e era baseada nos seguintes critérios clínicos: 1) Ausência de dor abdominal, náuseas e vômitos e desconforto abdominal significativo evocado por palpação; 2) Sons intestinais normais; 3) O paciente sentia fome. Durante os cinco primeiros dias de realimentação oral, os pacientes incluídos foram selecionados aleatoriamente usando um gerador de números aleatórios em computador para receber uma dentre três dietas (QUADRO e TABELA 1) elaboradas especificamente para este ensaio clínico: dieta A) Dieta de líquidos claros hipocalórica, com baixo teor de gordura e com aumento gradual da quantidade de calorias, proteínas e gorduras sólidas durante os dias seguintes; dieta B) Dieta pastosa hipocalórica, contendo proporção média de gordura e com aumento gradual das quantidades de calorias sólidas durante os dias seguintes; dieta C) Dieta sólida completa, com quantidades normais de gordura e calorias durante todo o período de realimentação. A ingestão de líquidos claros durante esse período não foi restringida.

Os pacientes e os médicos da equipe do estudo eram cegos quanto ao tipo de dieta que os primeiros recebiam. A progressão da dieta e a alta médica eram determinadas pelos médicos independentemente dos membros da equipe do ensaio. Os pacientes eram avaliados diariamente até a alta pelo médico assistente, levando em conta especificamente a presença de recorrência da dor abdominal e a tolerância à dieta. Além disso, após a alta, todos os pacientes foram orientados a retornarem para consulta após sete dias, ou menos se necessário. Os membros da equipe de ensaio perguntavam especificamente sobre a ocorrência de dor abdominal entre o dia da alta e o da consulta ambulatorial de retorno.

Recorrência da dor durante a realimentação foi definida como o início de dor abdominal aguda que exigia narcóticos parenterais, com ou sem a necessidade de interromper a alimentação oral em qualquer momento durante a internação, ou a ocorrência de dor abdominal, necessitando de reinternação até sete dias após a alta.

**QUADRO 1** Características básicas das dietas a serem oferecidas na fase de realimentação oral em pacientes com pancreatite aguda.

---

Dieta nº1: hipocalórica, hipoproteica, praticamente isenta de lipídios e com gradual aumento de calorias, proteínas e lipídios nos dias subsequentes.

Dieta nº2: hipocalórica, normoproteica, normolipídica e com gradual aumento de calorias nos dias subsequentes.

Dieta nº3: normocalórica (25-35Kcal/kg/dia), normoprotéica (1,2-1,5g/kg/dia), normolipídica (1,5-2,0g/kg/dia) e normoglicídica (3,0-6,0g/kg/dia) durante todo o período de realimentação.

---

FONTE: MORAES, et.al., 2009

**TABELA 1** Conteúdo aproximado de calorias, carboidratos, proteínas e lipídios a serem oferecidos no período de realimentação oral.

<b>Dieta 1</b>				
Dia	Calorias (Kcal/dia)	Carboidratos (%)	Proteínas (%)	Lipídios (%)
1	250	90	5-10	<5
2	800	80-85	10-15	5
3	1.200	70-80	15-20	5-10
4	1.600	65-70	20-25	10-15
5	2.000	55-65	25-30	15-20
<b>Dieta 2</b>				
Dia	Calorias (Kcal/dia)	Carboidratos (%)	Proteínas (%)	Lipídios (%)
1	250	90	5-10	<5
2	800	55-65	25-30	15-20
3	1.200	55-65	25-30	15-20
4	1.600	55-65	25-30	15-20
5	2.000	55-65	25-30	15-20
<b>Dieta 3</b>				
Dia	Calorias (Kcal/dia)	Carboidratos (%)	Proteínas (%)	Lipídios (%)
1	2.000	90	25-30	15-20
2	2.000	55-65	25-30	15-20
3	2.000	55-65	25-30	15-20
4	2.000	55-65	25-30	15-20
5	2.000	55-65	25-30	15-20

FONTE: MORAES, et.al., 2009

Após a randomização, os pacientes foram retirados do ensaio por não aderência ao protocolo do estudo, definida como: terem recebido uma dieta nos primeiros cinco dias diferente daquela determinada, ou quando o paciente deixava de comparecer ao ambulatório no intervalo de sete dias após a alta.

### **3.2 Medidas de Evolução**

A evolução primária do estudo foi a frequência da recorrência de dor abdominal durante a realimentação oral com dietas de composições nutricionais diferentes durante o período da internação até sete dias após a alta. Evolução secundária foi o tempo da internação a partir do momento do ingresso até a alta hospitalar. Os resultados do estudo foram avaliados com uma análise por protocolo (PP). Indivíduos que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram excluídos da análise PP.

### **3.3 Cálculo do Tamanho da Amostra**

Ao calcular o tamanho da amostra, considerou-se a probabilidade de recorrência da dor durante a realimentação de, aproximadamente, 20% para pacientes com PA (LÉVY ET AL., 1997; CHEBLI ET AL., 2005). Para excluir a ocorrência de aumento na frequência de recorrência de dor abdominal de 20% para pelo menos 30% com qualquer uma das dietas com 80% de probabilidade (teste de 2 lados;  $\alpha=0,01$ ), inicialmente 192 pacientes teriam de ser avaliados. Considerando a probabilidade de perda de aproximadamente 15%, um tamanho de amostra de 221 sujeitos ao todo foi calculado como necessário para realizar uma análise PP dos resultados do estudo.

### **3.4 Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL). Os dados quantitativos foram expressos como mediana e variações, ou como média  $\pm$  DP quando distribuídos normalmente. Comparações entre os três braços da dieta foram realizadas com o teste qui-quadrado para dados qualitativos, e o teste T de *Student* ou ANOVA para dados quantitativos. A correção de *Bonferroni* foi aplicada para comparações múltiplas usando ANOVA. Para comparações, o nível de significância estatística foi determinado como  $P<0,05$ .

## **4 CONCLUSÕES**

O início da realimentação oral com dieta sólida completa na pancreatite aguda leve foi bem tolerado pela maioria dos pacientes e resultou em um tempo menor de internação nos pacientes sem recorrência de dor abdominal, quando comparados com aqueles recebendo uma dieta líquida ou pastosa com conteúdo de gordura reduzido.

Do ponto de vista prático, uma dieta sólida completa pode ser uma alternativa mais aceitável e econômica no manuseio da dieta de pacientes que estão se recuperando de pancreatite aguda leve.

## REFERÊNCIAS

BANKS, P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis. **Am J Gastroenterol.** v. 92, 1997, p. 377-86.

BANKS, P.A. Medical management of acute pancreatitis and complications. In: Go VL, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA (eds.) **The pancreas: biology, pathobiology, and disease.** New York: Raven, 1993, p. 593-611.

BANKS, P.A.; FREEMAN, M.L.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. **Am J Gastroenterol.** v. 101, 2006, p. 2379-400.

BOIVIN, M.; LANSPA, S.J.; ZINSMEISTER, A.R., et al. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion? **Gastroenterology.** v. 99, 1990, p. 1763-71.

BRADLEY, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. **Arch Surg.** v. 128, 1993, p. 586-90.

BRUNNER, H.; NORTHFIELD, T.C.; HOFMANN, A.F., et al. Gastric emptying and secretion of bile acids, cholesterol, and pancreatic enzymes during digestion. Duodenal perfusion studies in healthy subjects. **Mayo Clin Proc.** v. 49, 1974, p. 851-60.

CHEBLI, J.M.; FERRARI, A.P.; SILVA, M.R., et al. Microcristais biliares na pancreatite aguda idiopática: indício para etiologia biliar oculta subjacente. **Arq Gastroenterol.** v. 37, 2000, p. 93-101.

CHEBLI, J.M.; GABURRI, P.D.; SOUZA, A.F., et al. "Idiopathic" acute pancreatitis due to biliary sludge: prevention of relapses by endoscopic biliary sphincterotomy in high-risk patients. **Am J Gastroenterol.** v. 95, 2000, p. 3008-9.

CHEBLI, J.M.; GABURRI, P.D.; SOUZA, A.F., et al. Oral refeeding in patients with mild acute pancreatitis: prevalence and risk factors of relapsing abdominal pain. **J Gastroenterol Hepatol.** v. 20, 2005, p. 1385-9.

CHEBLI, J.M.; SOUZA, A.F.; GABURRI, P.D., et al. **Pancreatite aguda.** Rev Bras Med. v. 57, 2000, p. 1272-80.

CHEBLI, J.M.; SOUZA, A.F.; PAULO, G.A., et al. Pancreatite hiperlipêmica: aspectos clínico-evolutivos. **Arq Gastroenterol.** v. 36, 1999, p. 4-9.

ENGELKING, L.R. Physiology of the endocrine pancreas. **Semin Vet Med Surg** (Small Anim). v. 12, 1997, p. 224-9.

FELBER, J.P. [Physiology and physiopathology of the endocrine pancreas]. **J Ont Dent Assoc**. v. 48, 1971, p. 851-6.

FLAMANT, Y. Physiology of the pancreas. **Soins Chir**. v. 35, 1984, p. 2-3.

GABURRI, P.D.; CHEBLI, J.M.; PEREZ, L.V., et al. Autoimmune pancreatitis and hepatitis: an uncommon association. **Am J Gastroenterol**. v. 95, 2000, p. 2391-4.

JACOBSON, B.C.; VANDER VLIET, M.B.; HUGHES, M.D., et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. **Clin Gastroenterol Hepatol**. v. 5, 2007, p. 946-51.

KELLER, J.; RÜNZI, M.; GOEBELL, H., et al. Duodenal and ileal nutrient deliveries regulate human intestinal motor and pancreatic responses to a meal. **Am J Physiol**. v. 272, 1997, p. 632-7.

LAUGIER, R. [Physiology and physiopathology of exocrine pancreas secretion]. **Rev Med Suisse Romande**. v. 105, 1985, p. 813-4.

LEE, S.P.; NICHOLLS, J.F.; PARK, H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. **N Engl J Med**. v. 326, 1992, p. 589-93.

LÉVY, P.; HERESBACH, D.; PARIENTE, E.A., et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. **Gut**. v. 40, 1997, p. 262-6.

MALAGELADA, J.R.; Go, V.L.; SUMMERSKILL, W.H. Different gastric, pancreatic, and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals. **Dig Dis Sci**. v. 24, 1979, p. 101-10.

MEIER, R.F.; BEGLINGER, C. Nutrition in pancreatic diseases. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. v. 20, 2006, p. 507-29.

MEIER, R.F., BEGLINGER, C., LAYER, P., et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. **Clin Nutr**. v. 21, 2002, p. 173-83.

NIELSEN, O.F. Physiology of the pancreas. **Am J Gastroenterol**. v. 49, 1968, p. 109-11.

OGAMI, Y.; OTSUKI, M. Exocrine pancreatic physiology: overview. **Pancreas**. v. 16, 1998, p. 265-72.

PANDOL, S.J.; SALUJA, A.K.; IMRIE, C.W., et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside. **Gastroenterology**. v. 132, 2007, p. 1127-51.

REBER, H.A. Food, fat, and the inflamed pancreas. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v. 5, 2007, p. 915-6.

SATHIARAJ, E.; MURTHY, S.; MANSARD, M.J., et al. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 28, 2008, p. 777-81.

WHITCOMB, D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis. **N Engl J Med.** v. 354, 2006, p. 2142-50.

WORMSLEY, K.G. The pancreas: pancreatic exocrine physiology. **Br J Hosp Med.** v. 18, 1977, p. 518-20.

## **APÊNDICE**

**APÊNDICE****FICHA INDIVIDUAL DE REGISTRO DE DADOS**

PROJETO: REALIMENTAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM PANCREATITE AGUDA:  
A COMPOSIÇÃO QUÍMICA E CALÓRICA DA DIETA INFLUENCIA NA  
RECORRÊNCIA DA DOR ABDOMINAL?

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Reg. Hospitalar:  
\_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Etiologia da PA: ( ) Biliar ( ) Idiopática  
( ) Alcoólica ( ) Outra: \_\_\_\_\_

Nº de dias de dor até a realimentação oral: \_\_\_\_\_

Nº de dias de dor até a hospitalização: \_\_\_\_\_

Amilase na véspera da realimentação: \_\_\_\_\_

Lipase na véspera da realimentação: \_\_\_\_\_

Nº de critérios de Ranson presentes: \_\_\_\_\_

**DADOS OBTIDOS DURANTE A REALIMENTAÇÃO ORAL ATÉ A ALTA  
HOSPITALAR**

Reaparecimento de dor abdominal: ( ) Sim Em que dia? \_\_\_\_\_

( ) Não

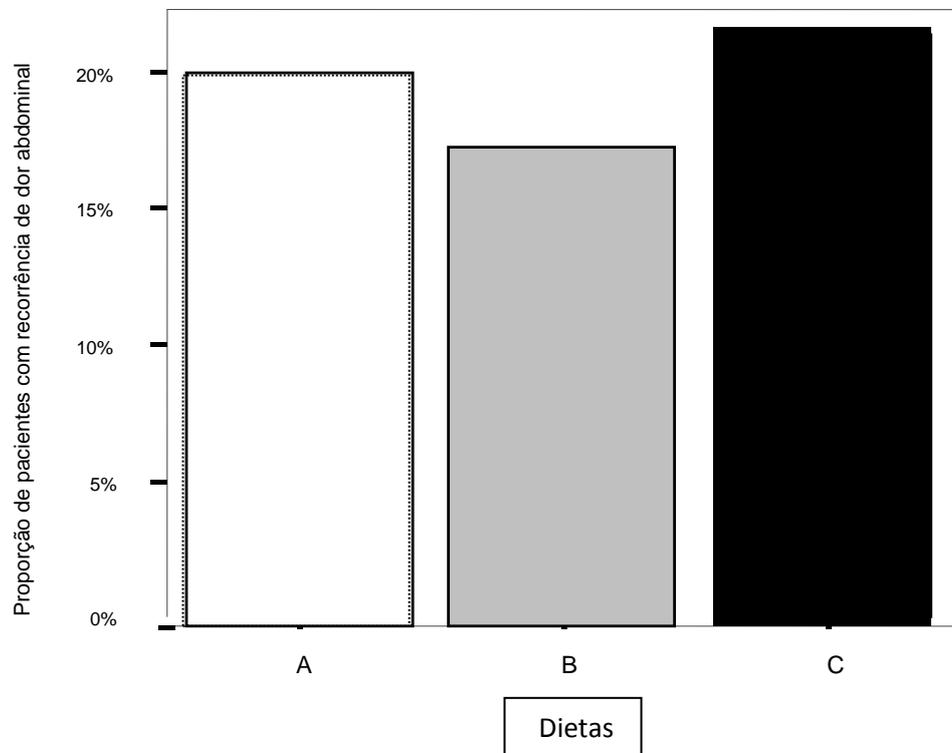
Tipo de dieta oferecida: nº1 ( ) nº2 ( ) nº3 ( )

Período total de internação: \_\_\_\_\_ dias

## **ANEXOS**

## ANEXO A

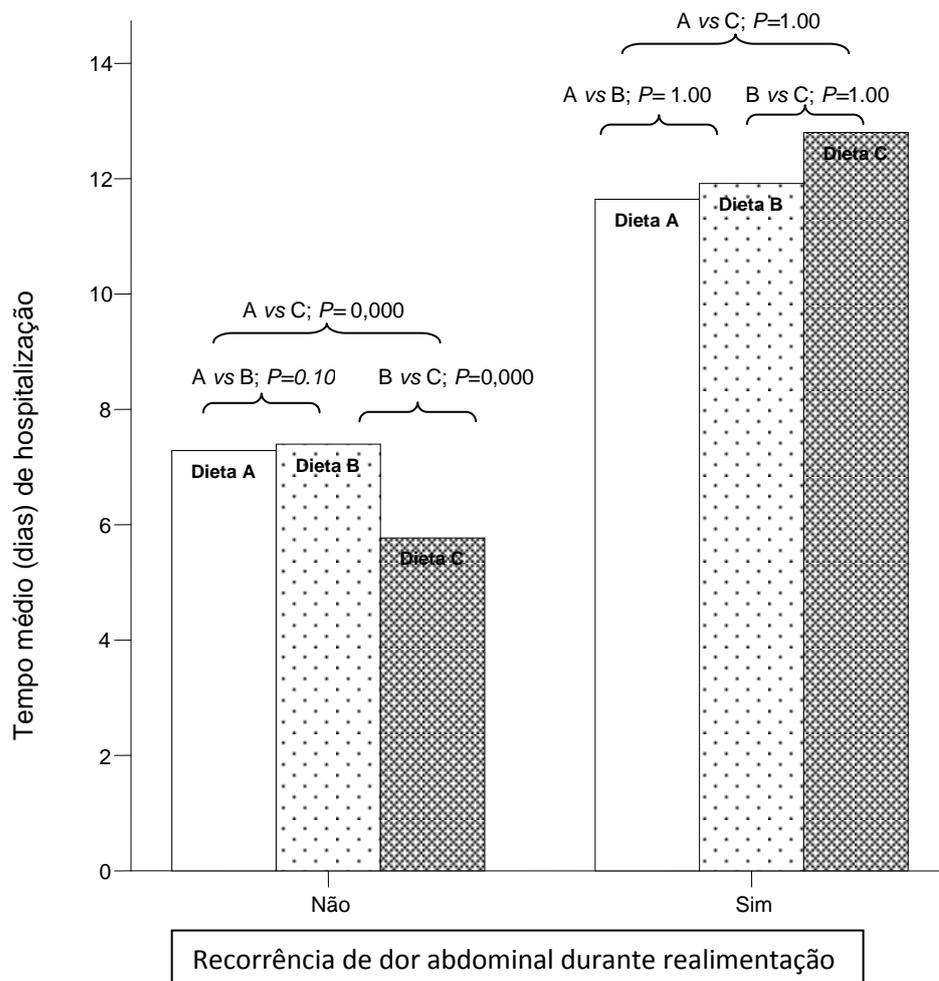
**GRÁFICO 1** - Análise da proporção de pacientes com PA que apresentam recorrência de dor abdominal relacionada com o tipo de dieta durante a realimentação oral. Não houve diferença na frequência de recorrência entre os três braços.



FONTE: MORAES, et.al., 2009, p. 20

## ANEXO B

**GRÁFICO 2** - Tempo de internação conforme o tipo de dieta determinada durante a realimentação oral e com recorrência de dor abdominal. Pacientes sem recorrência de dor na dieta C tiveram um tempo menor de internação, quando comparados com os das dietas A e B ( $P=0,000$ ).



FONTE: MORAES, et.al., 2009, p. 21