



Nutrição na Pancreatite Aguda

Nutrition in Acute Pancreatitis

Joana da Silva Oliveira

Orientada por: Dra. Cidália Gil

Monografia

Porto, 2008 / 2009

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais maravilhosos, que sempre me proporcionaram todas as condições desejáveis, para atingir os meus objectivos, estando elas ao seu alcance ou mesmo fora dele; pela sua dedicação a mim e a todos meus projectos.

Ao meu querido namorado, Miguel Loureiro, pelo apoio que me proporcionou durante toda esta fase, pela sua eterna amizade, paciência, compreensão e companheirismo.

A todas as pessoas cujo apoio foi precioso na elaboração desta monografia, assim como durante o período de estágio, por me terem recebido de braços abertos, por toda a aprendizagem que me ofereceram, pela disponibilidade de todos, sobretudo:

À Orientadora Dra. Cidália Gil;

Ao Professor Doutor Rogério Gonzaga;

Ao Professor Doutor Estima Martins;

À Professora Doutora Cristina Guimarães.

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Lista de Abreviaturas.....	v
Resumo	vii
Palavras-chave.....	vii
Abstract	viii
Key-words	viii
1. Introdução	1
2. Estratificação da Gravidade da Pancreatite Aguda	3
3. Intervenção Nutricional na Pancreatite Aguda Ligeira a Moderada.....	4
4. Pancreatite Aguda Grave	6
4.1. Decurso Clínico e Alterações Metabólicas	6
4.2. Resposta Inflamatória.....	8
4.3. Papel da Translocação Bacteriana.....	9
5. Terapêutica Nutricional na Pancreatite Aguda Grave	11
5.1. Vias de Suporte Nutricional	12
5.2. Fórmulas para Nutrição Entérica	15
5.3. Imunonutrição.....	16
5.3.1. Glutamina	17
5.3.2. Ácidos Gordos n-3.....	17
5.3.3. Probióticos.....	18
6. Análise Crítica	19
7. Conclusão	20
Referências Bibliográficas	23

LISTA DE ABREVIATURAS

AO – Alimentação Oral

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

CCK – Colecistocinina

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

DHA – Ácido Docosahexanóico

EPA – Ácido Eicosapentanóico

HC – Hidratos de Carbono

IL – Interleucina

NE – Nutrição Entérica

NO – Monóxido de azoto

NP – Nutrição Parentérica

NPT – Nutrição Parentérica Total

PA – Pancreatite Aguda

PCR – Proteína C Reactiva

RLO – Radicais Livres de Oxigénio

SNG – Sonda Nasogástrica

SNJ – Sonda Nasojejunal

SRIS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

TNF – *Tumor Necrosis Factor*

VET – Valor Energético Total

RESUMO

A pancreatite aguda (PA) é uma doença inflamatória aguda do pâncreas de etiologia multifactorial e pode ter atingimento local (PA ligeira a moderada) ou sistémico (PA grave). A magnitude da lesão pancreática, a presença e extensão da necrose e de infecção determinam o grau de gravidade. Prever a gravidade é fundamental para direccionar antecipadamente a terapêutica médica e nutricional. Na sua maioria, os episódios de PA são ligeiros a moderados, de resolução espontânea, enquanto numa pequena fracção são graves, com morbilidade e mortalidade elevadas, pois estão associados ao síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) e a disfunção multi-orgânica, podendo desenvolver-se sepsis. A translocação bacteriana através da parede intestinal é reconhecida como agente principal de infecção pancreática e sistémica, pelo que manter a integridade desta estrutura é fundamental para prevenir complicações sépticas.

A PA grave desencadeia alterações metabólicas significativas, que deterioram o estado nutricional, tornando-se imperativo o suporte nutricional. Os seus objectivos principais são impedir a malnutrição e a manter a integridade da mucosa intestinal. Está actualmente demonstrada a eficácia e segurança da nutrição entérica nesse sentido, mas a avaliação personalizada de cada doente é crucial para a obtenção de bons resultados. A suplementação com agentes imunomoduladores tem vindo a ser estudada, mas ainda é controversa.

PALAVRAS-CHAVE: Pancreatite aguda, malnutrição, suporte nutricional, inflamação, translocação bacteriana, imunonutrição.

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory disease of the pancreas with several causes. It can be local (mild to moderate AP) or systemic (severe AP). Severity is dictated by the magnitude of the pancreatic injury, the presence and extension of necrosis and infection. Medical and nutritional management depend on the predictable severity of the disease. Most of the episodes are mild to moderate and resolve spontaneously, while a small fraction is severe, with high morbidity and mortality, depending on the systemic inflammatory response, multiple organ dysfunction and sepsis. Bacterial translocation through the gut mucosal is accepted as the major agent of pancreatic and systemic infection, so maintaining the integrity of this structure is essential to prevent septic complications.

The significant metabolic disturbances related to severe AP can deteriorate the nutritional status, so the use of nutritional support is a must. Its main goals are malnutrition prevention and gut barrier integrity preservation. At the present time, the efficacy and safety of enteral nutrition are well established, but the individual assessment of each patient becomes crucial to achieve good results. Nutritional supplementation with immunomodulating agents is currently under evaluation, but it is still controversial.

KEY-WORDS: Acute pancreatitis, malnutrition, nutritional support, inflammation, bacterial translocation, immunonutrition.

1. INTRODUÇÃO

A PA é uma doença inflamatória aguda do pâncreas que pode envolver os tecidos peripancreáticos e mesmo órgãos à distância, de acordo com o grau de gravidade, que pode variar entre moderado e grave ^(1,2). A sintomatologia inicial é caracterizada por dor abdominal epigástrica, geralmente com irradiação dorsal, acompanhada por náuseas e vômitos ⁽³⁾.

As causas mais comuns são a litíase biliar e o alcoolismo crônico ⁽⁴⁾. O peso relativo de cada uma das causas varia, porém, com as populações estudadas nas diferentes séries ^(5,6). Outras causas possíveis, embora mais raras, são a ruptura do tecido pancreático por trauma (cerca de 1,5%), as dislipidemias de tipo I, II e V, sobretudo se existir hipertrigliceridemia superior a 1000 mg/dl (1,3% a 3,8%), medicamentos (0,1% a 2%) ⁽⁷⁾ e após colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (2% a 9%). Em menos de 1% dos casos, a PA pode ser hereditária, auto-imune, pós-operatória, por lesões isquêmicas do pâncreas, infecção, hipercalcemia, ou obstrução (por exemplo por neoplasia) ^(4,8).

A incidência da PA tem vindo a aumentar em vários países, a par aumento do consumo de bebidas alcoólicas ⁽⁵⁾. Sabe-se ainda que a etiologia predominante nas mulheres tende a ser biliar, enquanto nos homens geralmente é alcoólica ^(4,5).

O pâncreas desempenha funções endócrinas e exócrinas: as células endócrinas, localizadas nos ilhéus de Langerhans, segregam glicagina, insulina e somatostatina e as células exócrinas (células acinares) sintetizam várias enzimas digestivas. A ingestão e o percurso digestivo dos alimentos estimulam a secreção da colecistocinina (CCK), que constitui o estímulo mais potente para a secreção enzimática pelas células acinares para o espaço ductal do pâncreas. Esta

secreção é depois lançada no duodeno, onde as enzimas são activadas pela enteroquinase para poderem exercer a sua actividade digestiva ⁽⁹⁾.

Existem mecanismos protectores para impedir a activação prematura destas enzimas, que são armazenadas sob a forma de grânulos de zimogénio. Contudo, estes mecanismos não são suficientes na presença dos factores etiológicos descritos, resultando na activação intra-celular das enzimas e, consequentemente, num processo de auto-digestão do pâncreas, que leva às crises de PA ^(8,10).

Os mecanismos através dos quais as diferentes causas levam à PA não são ainda conhecidos por completo ^(8,11), mas a evidência demonstra que, tanto nos humanos como em modelos animais, a doença estabelecida cursa no mesmo sentido independentemente da causa ⁽¹⁰⁾, traduzindo-se em inflamação, edema e necrose celular do pâncreas.

É também desconhecido o motivo pelo qual na maior parte dos casos (75% a 80%) a PA é auto-limitada, cingindo-se a inflamação e a formação de edema apenas ao nível do pâncreas (PA ligeira a moderada, intersticial ou edematosa), com mortalidade inferior a 1% ⁽¹²⁾, enquanto nos restantes 20% a 25% ^(11,13,14,15) a inflamação local evolui devido a um processo extenso de auto-digestão, necrose e hemorragia do tecido pancreático (PA grave ou necrosante) ⁽⁹⁾. Esta forma grave da doença comporta uma taxa de mortalidade calculada entre 10% a 20% desses casos ^(3,12,13,16), pois a lesão do órgão acciona o SRIS, atingindo vários órgãos e sistemas essenciais à homeostasia. A extensão da necrose pancreática relaciona-se com o agravamento das complicações locais e sistémicas ⁽¹¹⁾. Quando esta é infectada, torna-se uma das complicações mais graves da PA grave, estando

associada a disseminação sistémica da infecção (sepsis) e à disfunção orgânica múltipla ⁽¹⁷⁾.

Esta forma grave da doença estabelece um estado clínico hipermetabólico, hiperdinâmico e catabólico, com impacto negativo no estado nutricional ^(2,18,19,20). Pode então resultar em disfunção ou mesmo falência orgânica múltipla ⁽¹⁶⁾, a que se podem ainda somar complicações sépticas. Assim, a malnutrição frequentemente observada nos doentes com PA grave ^(2,18), obriga à intervenção nutricional, essencial não só para prevenir e inverter a depleção do estado nutricional do doente, como também contribuir para o melhoramento do quadro clínico ^(3,20,21).

2. ESTRATIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA PANCREATITE AGUDA

A decisão pelo tipo de intervenção nutricional específica é condicionada pelo grau de gravidade que a PA poderá atingir ⁽²²⁾. Para determinar esse grau, existem diversas escalas de gravidade, como as de Ranson, Glasgow e APACHE II, que incluem critérios bioquímicos e a escala de Balthazar, definida por critérios imagiológicos, obtidos por tomografia computadorizada ^(3,23). São indicadores de evolução grave da PA a presença de 3 ou mais critérios de Glasgow ⁽²⁴⁾ ou de Ranson, ou pelo menos 8 critérios definidos pelo sistema *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) ⁽¹³⁾.

A grande extensão das lesões pancreáticas conduz à activação da resposta de fase aguda, estando então aumentada a síntese hepática de proteínas de fase aguda, tais como a proteína C reactiva (PCR) ⁽²⁰⁾. O doseamento desta proteína

no plasma é útil na avaliação da gravidade da PA após 48h do início da sintomatologia ^(3,25,26) e pode ser combinado com os critérios acima mencionados. Um valor sérico de PCR superior a 150 mg/L às 48h é muito sugestivo da evolução grave da PA ^(3,14,27).

As concentrações plasmáticas das enzimas pancreáticas amílase e lipase elevadas pelo menos ao triplo do limite superior normal são parâmetros que contribuem para afirmar o diagnóstico de PA ⁽²³⁾, no entanto não possuem significado clínico na definição da sua gravidade ⁽³⁾. A idade, a existência de comorbidades ou de obesidade ⁽¹⁵⁾ são parâmetros com peso negativo no prognóstico da doença ⁽²⁸⁾.

Apesar de todos os métodos disponíveis e válidos para prever a gravidade desta patologia, nem sempre é possível determinar de forma precoce o sentido em que ela irá evoluir. É portanto fundamental uma reavaliação frequente destes doentes, de modo a detectar alterações no prognóstico efectuado, para assim direccionar da melhor forma a terapêutica nutricional.

3. INTERVENÇÃO NUTRICIONAL NA PANCREATITE AGUDA LIGEIRA A MODERADA

Na PA ligeira a moderada, a reacção inflamatória é confinada especialmente ao pâncreas e resolve-se entre o 5º e 7º dia de internamento ^(2,18) apenas com medidas de terapêutica conservadoras. A introdução da alimentação oral (AO) é viável num curto espaço de tempo.

O “repouso pancreático” traduz-se por um período de ingestão oral nula, com vista a reduzir os estímulos à secreção exócrina de enzimas pancreáticas e

assenta no fundamento teórico de que uma reduzida actividade secretora contribuirá para a interrupção do processo auto-digestivo. Apesar de largamente utilizado na prática clínica, a verdadeira utilidade deste procedimento no melhoramento do prognóstico clínico mantém-se ainda inadequadamente testada (2,12,29).

A duração deste período de ingestão oral nula é determinada sobretudo pela concentração sérica de amílase e lipase – assim que se verifique descida destes valores, é possível a introdução de alimentação oral. Entretanto, deve proceder-se à reposição de fluidos por via intravenosa ⁽¹⁾.

A introdução da AO deve iniciar-se com pequenas quantidades de água ou chá (100 a 300 ml) ^(1,30), para testar a tolerância. Se esta se verificar, deve evoluir-se progressivamente de uma dieta de consistência líquida até sólida, que deverá ter um teor reduzido de lípidos, ou seja, inferior a 30% do valor energético total (VET) ⁽³¹⁾, pois estes conduzem a maior estimulação das secreções pancreáticas, seguidos das proteínas, sendo os hidratos de carbono (HC) os macronutrientes que menos estimulam a secreção pancreática de enzimas ⁽¹²⁾. Todas as refeições devem então conter pelo menos 50% do seu VET em HC e o valor energético destas deve ser aumentado de forma gradual ⁽³⁰⁾, até o seu somatório perfazer as necessidades individuais diárias calculadas para cada paciente.

Uma vez que na PA ligeira a moderada o dispêndio energético basal não está significativamente aumentado ⁽¹²⁾, é duvidosa a necessidade de suporte nutricional precoce ^(20,31). No entanto, em doentes previamente malnutridos, como se verifica frequentemente nos casos de PA alcoólica e de agudização de pancreatite crónica, o suporte nutricional precoce apresenta benefícios ^(2,18,32).

A introdução da AO pode causar recorrência da dor ⁽³³⁾ ou os níveis séricos de amilase e lipase podem não apresentar uma descida tendencial, prolongando-se desta forma o período sem indicação para início da ingestão oral. Nestes casos, a instituição de suporte nutricional artificial deve ser ponderada ⁽³¹⁾.

4. PANCREATITE AGUDA GRAVE

4.1. DECURSO CLÍNICO E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A evolução clínica da PA grave pode ser dividida em duas fases distintas: uma fase inicial pró-inflamatória (7 a 10 dias) e outra tardia, com características imuno-supressoras (a partir da segunda semana). A primeira está relacionada com o aparecimento do SRIS e disfunção multi-orgânica. A segunda é propensa ao aparecimento de complicações infecciosas, tais como necrose pancreática infectada e sepsis. Nesta fase mantém-se e agrava-se a disfunção multi-orgânica. A mortalidade na fase inicial está relacionada com a falência orgânica múltipla, enquanto a mortalidade na fase tardia é devida sobretudo às complicações sépticas que agravam progressivamente o estado clínico dos doentes e são mais difíceis de contornar. ^(11,13,29,34,35,36,37)

O tratamento multidisciplinar é fundamental, pois verifica-se frequentemente atingimento das funções renal, cardiovascular, respiratória, hematológica, neurológica, com desequilíbrio do metabolismo hídrico, electrolítico e do equilíbrio ácido-base ^(3,28). A formação de edema retroperitoneal pela perda de fluidos para o terceiro espaço, característica da PA, condiciona um estado de hipovolémia e

choque circulatório. Verifica-se vasoconstrição ao nível do mesentério para melhorar a perfusão sanguínea dos órgãos vitais ⁽³⁸⁾.

A PA grave é caracterizada por catabolismo proteico, ou seja, ocorre proteólise e diminuição da síntese proteica ao nível do tecido muscular esquelético ⁽¹⁸⁾. Assim, verifica-se um aumento significativo na produção de ureia e um aumento da excreção urinária de azoto, resultando este processo num balanço azotado negativo ⁽¹²⁾. Como consequência deste estado catabólico instala-se a hipoproteinemia, evidenciada pela diminuição das concentrações séricas de albumina, pré-albumina e transferrina ⁽⁹⁾.

Ocorrem também distúrbios do metabolismo lipídico, podendo verificar-se incremento da lipólise e da oxidação lipídica ^(2,39), embora a eliminação de ácidos gordos do sangue esteja diminuída, desenvolvendo-se desta forma hipertrigliceridemia ⁽³⁹⁾.

O metabolismo glicídico está igualmente comprometido. A gliconeogénese está aumentada e a depuração e oxidação da glicose estão diminuídas ^(2,18). Observa-se intolerância à glicose em 40% a 90% dos casos ⁽²²⁾, condição que pode atribuir-se também à destruição das células endócrinas do pâncreas pela acção das enzimas ⁽²⁰⁾.

São frequentes défices em micronutrientes, sobretudo hipocalcemia ⁽¹²⁾, mas pode ocorrer também diminuição dos níveis de magnésio, zinco, folato, tiamina e de vitaminas D, K e B₁₂ ^(3,39).

Na maioria dos doentes com PA grave verifica-se um estado de hipermetabolismo, ou seja, um aumento da taxa metabólica basal para valores superiores aos estimados pela fórmula de Harris-Benedict. O aumento das

necessidades energéticas basais parece não ser previsto através do cálculo com esta fórmula. ^(2,12,18,39,40,41)

Em suma, quando a PA não é auto-limitada e progride no sentido de provocar grandes alterações metabólicas, dando origem a um estado clínico crítico. Existe uma grande probabilidade de deterioração orgânica múltipla e depleção do estado nutricional ⁽²¹⁾, o que associado à ausência ou insuficiência de aporte nutricional conduz a perda ponderal, com degradação de massa muscular e aumento a morbilidade e mortalidade ^(2,18).

4.2. RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Conforme anteriormente referido, na PA grave gera-se uma resposta inflamatória de fase aguda, em resposta à lesão do tecido pancreático e à infecção. Este processo é extremamente complexo e compreende fenómenos inflamatórios locais e sistémicos, que vão ser descritos sumariamente. Inclui activação da imunidade humoral e celular ⁽⁴²⁾.

Localmente, ocorrem alterações morfológicas (tumefacção) e microcirculatórias, tais como vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular com exsudado de fluidos da corrente sanguínea para o tecido, formando edema. Posteriormente, ocorre migração de neutrófilos e macrófagos da corrente sanguínea para os tecidos danificados, onde exercem fagocitose e libertam mediadores da inflamação. Os macrófagos são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina-1 (IL-1), a IL-6 e o factor de necrose tumoral α (*tumor necrosis factor α* – TNF α). Localmente, estas induzem a coagulação, aumentam a permeabilidade vascular e têm acções sistémicas como

a indução da síntese hepática de proteínas de fase aguda e activação das células B e T. O TNF- α e a IL-1 exercem também efeitos quimiotácticos, contribuindo para que mais neutrófilos, monócitos e linfócitos abandonem a corrente sanguínea para os tecidos, aumentando a fagocitose. Os fosfolípidos constituintes da membrana celular destas células imunitárias são então degradados em ácido araquidónico. Durante o metabolismo deste ácido gordo de cadeia longa, formam-se mais mediadores pró-inflamatórios, tais como tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos. Os últimos possuem também propriedades quimiotácticas para os neutrófilos. Os neutrófilos activados libertam radicais livres de oxigénio, que por sua vez exercem também efeito quimiotáctico, recrutando mais neutrófilos ao local de inflamação. ^(10,11,18,38,43,44)

A libertação destes e de outros mediadores inflamatórios desencadeia uma resposta inflamatória sistémica (SRIS). A magnitude desta resposta é proporcional à gravidade da doença ^(14,18,44).

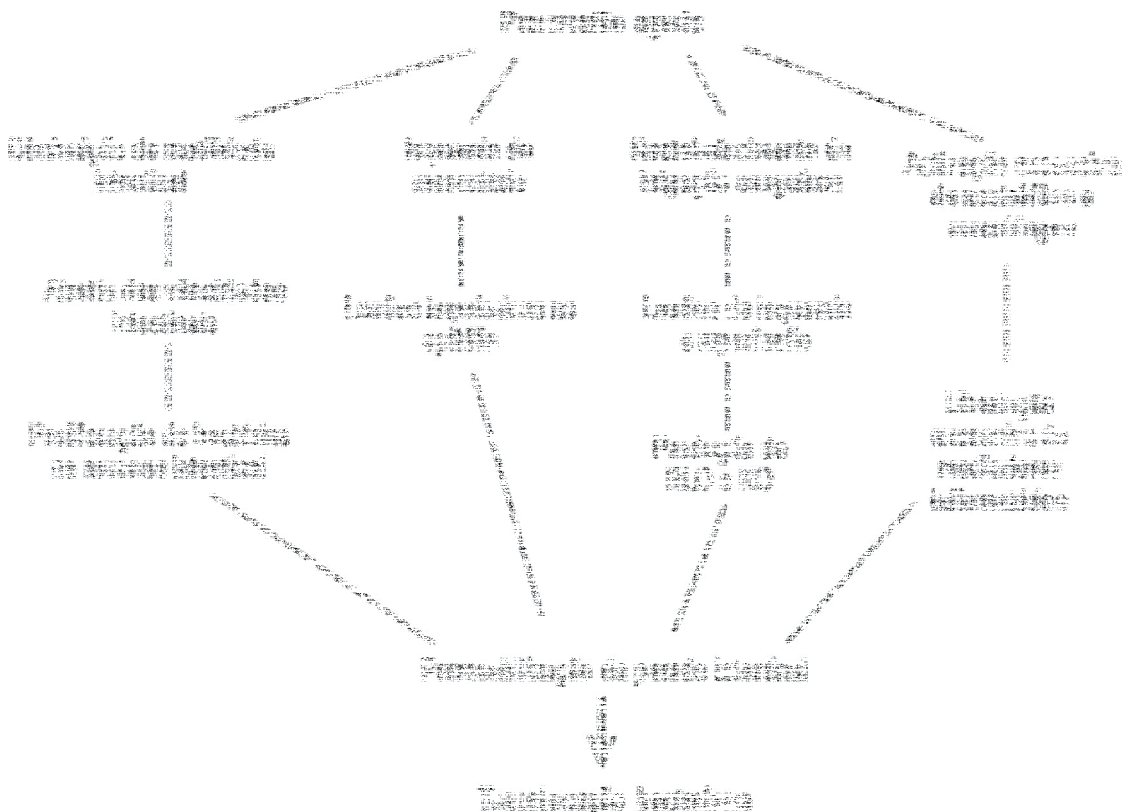
4.3. PAPEL DA TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA

A mucosa intestinal é o maior órgão linfóide secundário ^(12,37). A integridade desta estrutura está comprometida no decurso da PA grave ^(38,45,46,47,48). A translocação de bactérias e dos seus produtos tóxicos do lúmen intestinal para o meio interno, resultante dessa agressão tem vindo a ser estudado e proposto como possível processo de infecção pancreática e sistémica ^(17,37).

Os mecanismos propostos para explicar este fenómeno são extremamente complexos e não são ainda totalmente claros ⁽⁴⁸⁾. Descritos de forma simplificada são: a) a diminuição da motilidade gastrointestinal causa atrofia das vilosidades

intestinais, o que facilita a adesão e proliferação de bactérias à mucosa; b) a isquemia e a consequente falta de oxigénio provocam alterações directas no epitélio das vilosidades intestinais, tornando-as mais permeáveis; c) quando a irrigação sanguínea é restabelecida ocorrem lesões de isquemia/reperfusão, que levam a uma produção aumentada de radicais livres de oxigénio (RLO) e monóxido de azoto (NO) que provocam lesões na parede intestinal; d) a activação excessiva dos neutrófilos (conforme foi descrito anteriormente para o processo inflamatório) e macrófagos, com consequente lesão por fagocitose e libertação excessiva de mediadores pró-inflamatórios. (12,17,36,38,44,46,48)

Este processo complexo está esquematizado na figura 1.



Adaptado de Immunomodulation in surgical practice – review article. Andersson R, Andersson B, Andersson E, Eckerwall G, Nordén M, Tingstedt B. HPB, 2006; 8:116-123.

Figura 1. Mecanismos propostos na teoria da permeabilização da mucosa intestinal, que permitiram a translocação de bactérias para o meio interno.

A infecção é a principal causa de morbidade e mortalidade na PA grave ⁽³²⁾, enquanto a translocação bacteriana é considerada uma das causas principais de infecção pancreática e sistêmica ^(11,36,45,49). Portanto, manter a integridade morfofuncional da mucosa intestinal, no sentido de evitar translocação bacteriana, parece ser importante no tratamento desta doença.

É importante realçar que o papel da translocação bacteriana não está completamente esclarecido na PA. A descrição deste fenómeno e das suas consequências provém sobretudo de estudos em modelos animais, o que apresenta algumas limitações na comparação com humanos ^(12,36). Não deixam no entanto de existir vantagens e indícios que levam os autores a considerar semelhante este fenómeno na patogénese da PA humana ⁽¹⁰⁾.

Actualmente, surgem indícios de que a nutrição poderá contribuir para a melhoria do prognóstico também neste sentido, como vai ser contemplado mais adiante neste trabalho.

5. TERAPÊUTICA NUTRICIONAL NA PA GRAVE

O suporte nutricional precoce e adequado é imperativo, visto a PA grave estar relacionada com distúrbios metabólicos significativos, sobretudo quando associada a sepsis ⁽⁵⁰⁾. Independentemente da via de administração, esta terapêutica visa fornecer um aporte energético congruente com os gastos metabólicos, numa proporção adequada de proteínas, HC, lípidos, minerais e vitaminas, manter um balanço azotado positivo e evitar a perda ponderal. Todos

estes propósitos conjugam-se num único objectivo primordial de impedir a malnutrição nestes doentes.

5.1. VIAS PARA SUPORTE NUTRICIONAL

A ingestão e o percurso digestivo dos alimentos estimulam a secreção de enzimas pancreáticas ⁽⁹⁾. Com base neste conhecimento, ao longo de muitos anos, a nutrição parentérica total (NPT) foi vista como a única via de suporte nutricional possível na PA grave. Seria a única forma de alimentar o doente sem exacerbar a produção de enzimas digestivas, de modo a suspender o processo de auto-digestão e a inflamação daí decorrente ^(12,34).

Contudo, a NPT apresenta algumas desvantagens relevantes para esta doença. Estão comprovados riscos significativos de infecção pelo cateter venoso central, de hiperglicemia decorrente da administração de nutrientes directamente na circulação sanguínea e de distúrbios do equilíbrio electrolítico ^(19,34). Está descrito que, na ausência de aporte alimentar entérico, a NPT promove a permeabilização da mucosa intestinal ^(12,17,19,38) e parece também estar associada ao desequilíbrio dos mecanismos da imunidade inata e adquirida ⁽³²⁾.

Diversos estudos demonstram que a nutrição entérica (NE) é tão ou mais eficiente que a NPT ^(20,51), é mais barata e reduz o tempo de internamento hospitalar ^(41,52). A NE é mais fisiológica do que a nutrição parentérica (NP), pois a alimentação é feita pela via normal, está associada a um melhor controlo glicémico ⁽²⁹⁾ e a menor mortalidade e morbilidade, sendo o risco de infecção igualmente menor ^(53,54,55,56). A evidência científica aponta ainda para o papel fulcral da NE na preservação da integridade da mucosa intestinal. A passagem de

nutrientes pelo lúmen intestinal é fundamental para impedir a atrofia das vilosidades, manter o equilíbrio da flora intestinal e as propriedades imunológicas desta estrutura. Todos estes efeitos parecem prevenir a translocação de bactérias entéricas e toxinas para a corrente sanguínea, e consequentemente a infecção (29,32,37,38,41,45). Estas evidências suportam a grande vantagem atribuída por muitos autores à NE.

A utilização da NE como meio preferível para suporte nutricional na PA grave está actualmente bem estabelecida (31,32,57,58). É recomendado o seu início da forma mais precoce possível de acordo com a tolerância e evolução clínica do doente (31,58). Contudo, existe ainda controvérsia em relação ao tipo de NE mais vantajoso: gástrica ou jejunal.

A alimentação por SNJ é defendida com base no facto de a passagem de nutrientes pelo duodeno induzir a libertação de CCK e esta por sua vez estimular a produção de enzimas pancreáticas (29). Apesar disso, estudos comparativos entre nutrição por SNJ e por SNG demonstraram ausência de diferenças na morbilidade e mortalidade entre os dois modelos (41,59). Obteve-se o mesmo resultado relativamente à tolerância, ao aumento do risco de diarreia e ao agravamento álgico, não sendo frequentemente verificada recorrência da dor aquando da introdução da NE (19,34,41,58). No entanto, num recente estudo clínico, verificou-se tendência para a AO provocar recorrência da dor, não se observando o mesmo com a alimentação por SNJ (60). Estes resultados podem ser extrapolados para um efeito semelhante que a NE por SNG poderá ter, reforçando o facto de ainda não estar estabelecido um método ideal de NE.

O aparecimento de resultados contraditórios, impede tecer conclusões acerca de qual o método de NE mais seguro ou acerca de qual é melhor em

termos de prognóstico clínico. Sabe-se porém que a SNG apresenta a vantagem de implicar menos custos e ser mais simples, pois a sua colocação é tecnicamente mais fácil e mais rápida, facilitando a instituição precoce de suporte nutricional ^(12,29,58,61). A SNJ apresenta ainda problemas relacionados com a deslocação da sonda do jejuno para o duodeno e por vezes para o estômago ⁽⁶¹⁾.

Contemplando os resultados que apontam para a segurança da introdução da alimentação directamente no estômago, seria de prever que a AO fosse igualmente aceite. No entanto, o sucesso da alimentação por sonda parece estar relacionado com o facto de este método possibilitar a infusão de volume controlada, a um ritmo constante ao longo do dia ⁽⁶¹⁾.

A NP continua a ter um papel relevante, pois pode ser útil para suplementar a NE, caso o aporte entérico tolerado não seja suficiente para suprir as necessidades metabólicas ^(2,31,34). Um exemplo prático desta hipótese é o aparecimento de diarreia, que pode ser resolvida em alguns casos com redução da velocidade ou da diminuição do débito de perfusão ⁽⁶¹⁾. Esta solução, aliada à suplementação parentérica, evita suspender a NE e as vantagens que esta poderá trazer por estimulação do peristaltismo gastrointestinal. A combinação destes dois tipos de suporte nutricional parece ser uma opção vantajosa ⁽¹⁷⁾.

A NPT é também proveitosa quando há necessidade de intervenções cirúrgicas repetidas ⁽⁵⁰⁾, intolerância total à alimentação por via entérica ou quando ocorrem fístulas digestivas. A NPT parece surtir efeito positivo nestes casos, pois parece aumentar os níveis séricos de proteínas e impedir a perda de massa muscular ⁽⁶²⁾, sendo portanto uma opção a considerar nas situações em que o suporte entérico não seja viável ⁽¹⁹⁾.

A intervenção cirúrgica na PA grave está indicada para tratamento de complicações locais (necrose pancreática infectada) ou peripancreáticas (abscesso, pseudocisto pancreático, hemorragia, perfuração ou obstrução de vísceras) e no síndrome de compartimento abdominal ^(3,11,16). A cirurgia permite ainda colocar uma gastrostomia ou jejunostomia de alimentação ^(18,31), que podem ser úteis em pacientes com previsão da necessidade de suporte nutricional entérico por longos períodos de tempo, pois esta forma de acesso contorna os transtornos mecânicos e o desconforto proporcionados pela sonda naso-entérica. A NE também é benéfica quando instituída no pós-operatório imediato, mesmo em pequenos volumes, apenas para estimular a motilidade gastrointestinal ^(23,63).

Do que atrás se expôs, depreende-se que a reavaliação constante da tolerância à terapêutica nutricional e da evolução clínica deve ser a base da gestão do suporte nutricional dos pacientes com PA grave ^(19,21,44).

5.2. FÓRMULAS PARA NUTRIÇÃO ENTÉRICA

As fórmulas comerciais para NE oferecem hoje em dia grande variedade de escolha relativamente à composição nutricional. Para efectuar a melhor escolha, há que considerar cada paciente de forma individual, atendendo aos desequilíbrios metabólicos, por exemplo, intolerância à glicose ou hipertrigliceridemia, bem como à tolerância de cada um.

Existem fórmulas semi-elementares ou pré-digeridas, que correspondem às dietas comerciais oligoméricas, cujos nutrientes são mais facilmente absorvidos, sem necessidade da acção das enzimas pancreáticas. As proteínas estão sob a forma de cadeias peptídicas menores e os lípidos são maioritariamente

triglicerídeos de cadeia média, com apenas uma pequena percentagem de ácidos gordos de cadeia longa. Existem também fórmulas comerciais poliméricas, compostas por 50% a 55% HC, 15% a 20% proteínas e 30% de gordura ⁽¹⁸⁾. Estas possuem menor osmolaridade do que as fórmulas oligoméricas.

Dadas as características desta patologia, seria de esperar que as primeiras fossem mais adequadas para alimentar os pacientes com PA. Contudo, está descrita boa tolerância para ambos os tipos de fórmulas ^(23,64,65) e a utilização de dietas poliméricas parece ser viável ^(61,65). Existem ainda fórmulas comerciais enriquecidas com suplementos que parecem exercer um controlo da resposta inflamatória. São designadas de fórmulas imunomoduladoras e a sua eficácia tem vindo a ser testada.

5.3. IMUNONUTRIÇÃO

Uma vez demonstrada a importância da resposta inflamatória na evolução clínica da PA, surgiu a hipótese de que atenuar esta resposta poderia atenuar igualmente a gravidade da doença. Para isso, tem vindo a ser testado o efeito da adição de determinados nutrientes à alimentação dos doentes na fase inicial da PA grave. Entre eles, o aminoácido glutamina e os ácidos gordos polinsaturados n-3. Existem também estudos direccionados para testar a eficácia de alguns microrganismos com acção probiótica, baseados no princípio de que estes microrganismos contribuem para estabilizar a flora intestinal e assim preservar a integridade da mucosa intestinal.

Apesar dos resultados obtidos nos últimos anos apontarem no sentido de que a imunonutrição é de facto benéfica na PA, não existe ainda evidência suficiente que permita fazer recomendações nutricionais. ^(23,66,67).

5.3.1. Glutamina

Em estados clínicos críticos, como na PA grave, as quantidades de glutamina tendem a diminuir, tornando-se assim essencial ^(17,50,67,68). Este aminoácido é utilizado como substrato principal para as células da mucosa intestinal ^(45,46) e portanto, a sua administração precoce parece prevenir a atrofia destas. Parece também modular a resposta inflamatória ⁽⁶⁸⁾, por exercer efeitos positivos sobre as células do sistema imunitário e as suas funções ^(12,50). Consequentemente, parece ser eficaz na redução da translocação bacteriana através da parede intestinal, prevenindo a infecção ⁽⁶⁹⁾. A suplementação com um dipéptido de L-alanina-L-glutamina parece apresentar efeitos semelhantes ⁽⁵⁰⁾ não apenas em doentes com PA, mas também noutros grupos de doentes críticos, tais como politraumatizados e doentes com complicações cirúrgicas graves ⁽⁷⁰⁾. Todos estes efeitos foram observados mediante a administração por via parentérica, mas a administração entérica de glutamina parece igualmente favorecer a integridade da mucosa intestinal ⁽⁷¹⁾.

5.3.2. Ácidos Gordos n-3

Os ácidos gordos polinsaturados n-3 são derivados do ácido α -linolénico, precursor do ácido eicosapentanóico (EPA) e do ácido docosahexanóico (DHA), que possuem propriedades anti-inflamatórias. A sua adição à alimentação dos

doentes parece atenuar a gravidade da PA, por modularem a síntese do EPA e a libertação de citocinas ^(66,72).

A adição de óleo de peixe a fórmulas para NP, rico em ácidos gordos polinsaturados n-3, parece então modular a resposta inflamatória, principalmente na fase inicial da PA grave. Nalguns trabalhos publicados a adição de 0,15 a 2,0 g/kg de peso/dia de óleo de peixe aparentemente relaciona-se com a redução da libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e a IL-6 e do aumento da disponibilidade de EPA, equilibrando assim a razão entre as citocinas pró e anti-inflamatórias, traduzindo-se este equilíbrio na diminuição da magnitude e da persistência do SRIS ^(73,74,75). A suplementação com este nutriente foi também relacionada com a redução da incidência de infecções e melhor recuperação dos doentes no período pós-operatório ⁽⁴⁴⁾. A NE suplementada com óleo de peixe (3,3 g/dia) parece conduzir a menor duração da necessidade de nutrição artificial e do internamento hospitalar ⁽⁷²⁾.

Não está ainda esclarecido qual o principal responsável pelo efeito imunomodulador do óleo de peixe. Poderá ser apenas o EPA, o DHA isolado ou então a combinação dos dois ácidos gordos ⁽⁶⁶⁾.

5.3.3. Probióticos

No tracto gastrointestinal estão presentes microrganismos comensais, assim como microrganismos patogénicos, sendo que os primeiros possuem propriedades protectoras da mucosa intestinal ⁽⁷⁶⁾. Por isso, a suplementação com probióticos no tratamento da PA grave surgiu como uma hipótese.

Alguns autores defendem que a NE suplementada com microrganismos de acção probiótica está relacionada com a atenuação da gravidade da PA, pela

redução da permeabilidade intestinal e modulação da resposta imunitária ^(77,78). No entanto, outros estudos demonstram que os probióticos não produzem efeito na manutenção da integridade da mucosa intestinal, e portanto não impedem a translocação bacteriana ⁽⁷⁹⁾. A evidência científica actualmente disponível não é suficiente para considerar a suplementação com probióticos vantajosa na PA ^(12,23,76).

6. ANÁLISE CRÍTICA

A escolha da terapêutica nutricional na PA é complexa, dado o carácter dinâmico desta doença e as limitações relacionadas com a previsão do seu decurso clínico. É ainda difícil a definição de um protocolo uniforme de actuação nutricional nestes doentes.

Na minha experiência prática durante o estágio curricular, verifiquei que a ausência do referido protocolo uniforme constitui um obstáculo à decisão rápida pelo plano de terapêutica nutricional a aplicar no doente com PA. Esta dificuldade pode ser, no entanto, diminuída através da avaliação individual e repetida destes doentes. Verifiquei então na prática que a monitorização é a chave para conseguir aproximar o mais possível a terapêutica nutricional às necessidades individuais e reais do doente.

O momento ideal para iniciar a AO do doente não está igualmente bem definido, sendo considerado viável a partir do momento em que o controlo bioquímico evidencie uma tendência para a descida dos níveis séricos de amilase e lipase. Esta é mais uma situação cuja variabilidade enorme pude constatar entre os doentes com PA que tive a oportunidade de acompanhar.

Os estudos efectuados para testar a via mais vantajosa de suporte nutricional apresentam algumas limitações, nomeadamente amostras pequenas que não permitem a obtenção de resultados com significado estatístico. A adição de nutrientes imunomoduladores é já considerada como vantajosa por alguns autores, mantendo-se as limitações decorrentes do pequeno tamanho amostral.

Para os casos em que a NE é viável, não está determinada qual o tipo de fórmula ideal para iniciar a alimentação. Neste domínio, tive a oportunidade de acompanhar doentes com PA com ambas as fórmulas seleccionadas para suporte nutricional. De um modo geral, este suporte era iniciado com uma fórmula oligomérica e caso não se verificasse boa tolerância, optava-se pela administração de uma fórmula polimérica. Geralmente verificava-se boa tolerância pela via entérica, sendo esta suplementada nalguns casos com L-alanina-L-glutamina pela via parentérica.

7. CONCLUSÃO

A PA ligeira a moderada não tem impacto significativo no estado nutricional. Por outro lado, a PA grave é potencialmente promotora de malnutrição. A translocação de bactérias patogénicas para o meio interno, possivelmente devida à disfunção da mucosa intestinal parece ser o principal agente de sepsis e está relacionada com o agravamento do estado clínico e com elevada mortalidade. Portanto, manter a integridade desta estrutura deverá ser um dos objectivos do tratamento da PA grave, no qual a NE assume grande importância.

Para instaurar um suporte nutricional adequado, devem ser considerados vários factores: o estado nutricional do paciente aquando da admissão hospitalar,

o grau de gravidade da doença e a causa. Desta forma, a terapêutica nutricional deve ser direccionada de forma específica para atingir os melhores resultados. Não excluindo a importância da avaliação individual, estão actualmente estabelecidos alguns princípios do suporte nutricional na PA: introdução precoce de NE; suplementação da NE com NP sempre que não seja atingida a totalidade das necessidades nutricionais; implementar NPT apenas quando a aplicação de NE for completamente inviável. Apesar das limitações, os estudos comparativos entre a NE por SNG e NE por SNJ sugerem bons resultados para ambos os métodos.

A introdução de glutamina e de ácidos gordos polinsaturados n-3 na alimentação destes doentes parece vantajosa, porém são necessários mais estudos para comprovar a eficácia destes nutrientes na regressão da inflamação e na protecção da mucosa intestinal. Relativamente aos probióticos, a sua utilização é ainda controversa. Estes microrganismos não são ainda recomendados no tratamento nutricional da PA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosa I, Pais MJ, Fátima C, Queiroz A. Pancreatite aguda - actualização e proposta de protocolo de abordagem. Acta Méd Port 2004; 17: 317-324.
2. Lobo DN, Memon MA, Allison SP, Rowlands BJ. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis – review. British Journal of Surgery 2000, 87, 695-707.
3. Dos Santos JS, Júnior JE, Scarpelini S, Sankarankutty AK. Acute pancreatitis: review of concepts and management. Medicina, Ribeirão Preto. abr./dez. 2003; 36: 266-282.
4. Vege SS, Chari ST. Etiology of acute pancreatitis. UpToDate 2006. Disponível em <www.uptodate.com>.
5. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. Pancreas 2007 Jan; 34(1):174.
6. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas 2002 Apr; 24(3): 223-7.
7. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. Drug Saf. 2008; 31(10): 823-87.
8. Gardner TB, Berk BS, Yakshe P. Acute Pancreatitis. Emedicine. 2008. Disponível em <<http://emedicine.medscape.com/article/181364-print>>.
9. Hasse JM, Matarefe LE. Medical nutrition therapy for liver, biliary system, and exocrine pancreas disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors.

- Krause's food and nutrition therapy. 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008. Cap.28, p.707-738.
10. Vege SS, Chari ST. Pathogenesis of acute pancreatitis. UpToDate 2006. Disponível em <www.uptodate.com>.
 11. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. World J Gastroenterol 2007 October 14; 13(38): 5043-5051.
 12. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. JOP. J Pancreas 2008; 9(4): 375-390.
 13. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, Parreira JG, Soldá S, Perlingeiro JAG, Assef JC, Rassian S. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. JOP. J Pancreas 2008; 9(6): 690-697.
 14. De Campos T, Braga CF, Kuryura L, Hebara D, Assef JC, Rasslan S. Changes in the management of patients with severe acute pancreatitis. Arq Gastroenterol. 2008. Vol. 45 N°3.
 15. Papachristou GI, Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. World J Gastroenterol 2008 November 7; 14(41):6273-6275.
 16. Lilja HE, Leppäniemi A, Kemppainen E. Utilization of intensive care unit resources in severe acute pancreatitis. JOP. J Pancreas 2008; 9(2): 179-184.
 17. Zhao G, Wang CY, Wang F, Xiong JX. Clinical study on nutrition in patients with severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2003; 9(9): 2105-2108.
 18. Chen QP. Enteral nutrition and acute pancreatitis. World J Gastroentero, 2001; 7(2): 185-192.

19. Thomson A. Nutritional support in acute pancreatitis. *Metabolic Care* 2008, 11: 261-266.
20. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *J can chir*, Vol.48, N°4, 2005.
21. Sun B, Gao Y, Xu J, Zhou XL, Zhou ZQ, Liu C, Jiang HC. Role of individually staged nutritional support in the management of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancret Dis Int*, Vol 3, No 3, August 15, 2004.
22. Wiedeck H, Geldner G. Enteral nutrition in acute pancreatitis. *Zentralbl Chir*. 2001 Jan;126(1):10-4.
23. Skipworth JRA, Pereira SP. Acute pancreatitis. *Current opinion in critical care* 2008, 14: 172-178.
24. Vege SS, Chari ST. Predicting the severity of acute pancreatitis. *UpToDate* 2006. Disponível em <www.uptodate.com>.
25. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(2): 115-27.
26. Zrnić IK, Milić S, Fisić E, Radić M, Stimac D. C-reactive protein and lactase dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis. *Lijec Vjesn* 2007 Jan-Feb; 129(1-2):1-4.
27. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34:41-45.

28. Darvas K, Futó J, Okrös I, Gondos T, Csomós A, Kupcsulik P. Principles of intensive care in severe acute pancreatitis in 2008. *Orv Hetil.* 2008 Nov 23; 149(47): 2211-20.
29. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. *Annals of Surgery* Volume 244, Number 6, December 2006.
30. Vege SS, Chari ST. Treatment of acute pancreatitis. UpToDate 2006. Disponível em <www.uptodate.com>.
31. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, MacFie J, Löser C, Keim V. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clinical Nutrition* 2006; 25, 275-284.
32. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004.
33. Petrov MS, Santvoort HC, Besselink MG, Cirkel GA, Brink MA, Gooszen HG. Oral refeeding after onset of acute pancreatitis: a review of literature. *Am J Gastroenterol* 2007 Sep; 102(9): 2079-84.
34. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, Jáuregui CE, Ayala E, Cardona D, Gich I, Farré A. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* 2007.
35. Zazzo JF. Nutrition in acute pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999 Oct 30;129(43):1617-25.
36. Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LMA. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* (2007) 11: 682-689.

- 37.Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2003. 10:415-418.
- 38.Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. HPB volume 5, number 2 69-85.
- 39.McClave SA, Snider H, Owens N, Sexton LK. Clinical nutrition in pancreatitis – review article. Digestive Diseases and Science, Vol 42, No 10, October 1997; pp. 2035-2044.
- 40.Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. Crit Care Med. 1991 Apr; 19(4): 484-90.
- 41.Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi Y. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol Volume 40, Number 5, May/June 2006.
- 42.Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, Repo H, Puolakkainen P. Early inflammatory response in acute pancreatitis is little affected by body mass index. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2007; 32: 1362-1368.
- 43.Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. Leukocyte migration and inflammation. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J, editors. Immunology. 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2003. Cap. 15, p.338-360.
- 44.Andersson R, Andersson B, Andersson E, Eckerwall G, Nordén M, Tingstedt B. Immunomodulation in surgical practice – review article. HPB, 2006; 8: 116-123.
- 45.Foitzik T. Pancreatitis and nutrition. Significance of the gastrointestinal tract and nutrition for septic complications. Zentralbl Chir. 2001 Jan; 126(1): 4-9.

46. Zhang X, Zhang J, Song Q, Chen H. Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 2007 8(12): 888-895.
47. Liu H, Li W, Wang X, Li J, Yu W. Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*, 2008 Mar; 36(2): 192-6.
48. Ammori BJ, Cairns A, Dixon MF, Larvin M, McMahon MJ. Altered intestinal morphology and immunity with acute necrotizing pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002. 9:490-496.
49. Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003 Mar; 26(2):122-9.
50. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, López-Ortega A, Ambriz-González G, Gutiérrez-de-la-Rosa JL et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *J Parenteral Enteral Nutr*. Vol 32 Number 4 July/August 2008: 403-411.
51. Mora J, Casas M, Cardona D, Farré A. Effect of enteral versus parenteral nutrition on inflammatory markers in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. Vol 35, no 3. October 2007.
52. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006 Mar-Apr; 30(2):143-56.
53. Petrov MS, Santvoort HC, Besselink MG, Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg*. 2008 Nov; 143(11): 1111-7.

54. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep; 4(9): 488-9.
55. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkins K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *BR J Surg*. 1998 May; 85(5): 716.
56. Passaglia C. Nutritional problems in acute pancreatitis. *Recenti Prog Med*, 2007 Jun;98(6): 335-8.
57. Meier R, Beglinger C, Layer P, Gullo L, Keim V, Laugier R et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clinical Nutrition* 2002; 21(2): 173-183.
58. Petrov MS, Correia MITD, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis - a systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP.J Pancreas* 2008; 9(4): 440-448.
59. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005.
60. Pandey SK, Ahuja V, Joshi YK, Sharma MP. A randomized trial of oral refeeding compared with jejunal tube refeeding in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol*. 2004 Mar-Apr; 23(2):53-5.
61. Casasola GG, Acosta GC, González-Gash A, Martín RB, Valdepeñas BH, Cano AB. Nutrición por sonda nasogástrica en la pancreatitis aguda grave. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13): 492-3.

62. Chandrasegaram MD, Plank LD, Windsor JA. The impact of parenteral nutrition on the body composition of patients with acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 Mar-Apr; 29(2): 65-73.
63. Austrums E, Pupelis G, Snippe K. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis. *Nutrition.* 2003 Jun;19(6):487-91.
64. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhjer K, Read MH, Arnaud-Battandier F et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006 Jan-Feb; 30(1): 1-5.
65. Makola D, Krenitsky J, Parrish C, Dunston E, Shaffer HA, Yeaton P, Kahaleh M. Efficacy of enteral nutrition for the treatment of pancreatitis using standard enteral formula. *Am J Gastroenterol* 2006 Oct; 101(10): 2347-55.
66. Meier R. Enteral fish oil in acute pancreatitis. *Clin Nutr.* 2005 Apr; 24(2):169-71.
67. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, Goggin PM, Somers SS, Toh SK, Johns T, Duncan HD. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP. J Pancreas* 2006; 7(4): 361-371.
68. Xue P, Deng L, Xia Q, Zhang Z, Hu W, Yang X, Song B, Huang Z. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World Journal of Gastroenterology* 2008 January 21; 14(3): 474-478.

69. Foitzik T, Stüfeler M, Hotz HG, Klinkert J, Wagner J, Warshaw AL et al. Glutamine stabilizes intestinal permeability and reduces pancreatic infections in acute experimental pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 1997 Jan-Feb; 1(1): 40-6; discussion 46-7.
70. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëffier M, Heeketsweiler B et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006 Mar; 34(3): 598-604.
71. Huang XX, Wang XP, Ma JJ, Jing DD, Wang PW, Wu K. Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine and arginine on gut barrier in patients with severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008 Sep 9; 88(34):2407-9.
72. Lasztity N, Hamvas J, Biró L, Németh E, Marosvölgyi T, Decsi T, Pap A, Antal M. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis – a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2005 Apr; 24(2): 198-205.
73. Foitzik T, Eibl G, Schneider P, Wenger FA, Jacobi CA, Buhr HJ. Omega-3 fatty acid supplementation increases anti-inflammatory cytokines and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2002 Nov-Dec; 26(6):351-6.
74. Xiong J, Zhu S, Zhou Y, Wu H, Wang C. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009 Feb; 29(1): 35-8.

75. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr.* 2008 May-Jun; 32(3): 236-41.
76. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Current opinion in critical care* 2005, 11:318-325.
77. Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Jul; 62(7):923-30. Epub 2007 Jun 20.
78. Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep; 42 Suppl 3 Pt 1:S116-8.
79. Pezzilli R, Fantini L. Probiotics and severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2006; 7 (1): 92-93.

