



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE

NATANAEL MOURA TEIXEIRA DE JESUS

**Consumo de antioxidantes e ocorrência de dor em pacientes
com pancreatite crônica**

SALVADOR
2011

NATANAEL MOURA TEIXEIRA DE JESUS

Consumo de antioxidantes e ocorrência de dor em pacientes
com pancreatite crônica

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição – Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carvalho
Guedes

SALVADOR
2011

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

J58 Jesus, Natanael Moura Teixeira de,
Consumo de Antioxidante e ocorrência de dor em pacientes com Pancreatite Crônica/ Natanael Moura Teixeira de Jesus.- Salvador: [s.n.], 2011.
xiii, 95f.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Carvalho Guedes

Dissertação (Mestrado Alimentos, Nutrição e Saúde) Programa de Pós-graduação da Escola de Nutrição. Universidade Federal da Bahia.

1. Pancreatite Crônica. 2. Antioxidantes. 3. Radicais Livres. 4. Consumo Alimentar. I. Universidade Federal da Bahia. II. Título.

CDU: 616.37
612.342
612.3

TERMO DE APROVAÇÃO

Dissertação de autoria de Natanael Moura Teixeira de Jesus, intitulada, “CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E OCORRÊNCIA DE DOR EM PACIENTES COM PANCREATITE CRÔNICA”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde, Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Banca Examinadora

Jorge Carvalho Guedes

Doutor em Medicina e Saúde (Universidade Federal da Bahia)

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina UFBA - Universidade Federal da Bahia

Durval Campos Kraychete

Doutor em Medicina e Saúde (Universidade Federal da Bahia)

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina UFBA - Universidade Federal da Bahia

Rosângela Passos de Jesus

Doutora em Ciências da Saúde (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP)

Professora Adjunta da Escola de Nutrição – Universidade Federal da Bahia

Parecer da Banca Examinadora _____

Salvador, 31 de Março de 2011

O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jorge Guedes, meus sinceros agradecimentos, pelo incentivo desde a residência em Nutrição Clínica, pela orientação na elaboração deste trabalho, e pelo auxílio no desenvolvimento da minha maturidade científica.

À Profa. Edilene Queiroz pelo compartilhamento de suas experiências, pelos ensinamentos, contribuindo para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos professores da Pós-Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde.

Às acadêmicas de nutrição e colaboradoras, Laila Freitas de Souza e Laís Soares, por auxiliar o desenvolvimento e elaboração deste trabalho.

Ao Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA), por toda compreensão e apoio.

À colega Maria Helena, pelo apoio crucial na elaboração desta dissertação.

Às colegas Marta França, Júlia Duarte, Ana Regina pelo ajuda durante os últimos meses da dissertação, muitas vezes sendo sobrecarregadas em suas atividades, para que este produto fosse desenvolvido.

A Alessandra Fortes pelo carinho dispensado nesses dois anos.

Aos pacientes que participaram da pesquisa, todo meu afeto e dedicação.

Aos meus pais, por todo esforço feito ao longo da minha vida acadêmica para que eu pudesse chegar até aqui.

A Natanael Pereira Teixeira (in memorian).

A Franciane Moura pela colaboração nesta etapa final.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

A Deus, por ter concedido, sabedoria, paciência e conforto nos momentos difíceis, permitindo finalizar mais esta etapa da minha vida.

À todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

LISTA DE ABREVIações

H_2O_2 – Peróxido de hidrogênio

HClO – Ácido hipocloroso

NO – Óxido nítrico

NO₂ – Radical dióxido de nitrogênio

O – Oxigênio simples

O_2^- – Superóxido

OH^- – Radical hidroxil

XOD – Xantina oxidase

CEP - Células estelares do pâncreas

EAR – Necessidades média estimada

EVN – Escala Visual Numérica

HUPES – Hospital Universitário Professor Edgar Santos

IMC – Índice de massa corporal

RNS - Espécies reativas a nitrogênio

ROS - Espécies reativas ao oxigênio

RP – Razão de prevalência

UL - Limite superior tolerável de ingestão

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Dissertação

Figura 1. Diagrama de identificação de pacientes portadores de pancreatite crônica elegíveis para o estudo, Salvador – BA, 2010.36

Artigo 1

Figura 1. Diagrama de identificação de pacientes portadores de pancreatite crônica elegíveis para o estudo, Salvador – BA, 2010.72

Artigo 2

Quadro 1. Ensaios clínicos controlados sobre antioxidantes em pacientes com pancreatite crônica90

LISTA DE TABELAS

Dissertação

Tabela 1. Caracterização demográfica, econômica e clínica de pacientes portadores de pancreatite crônica (n=57) estratificada pela presença da dor, Salvador – Bahia, 2010.	38
Tabela 2. Descrição dos pacientes excluídos do estudo devido ao não preenchimento do segundo recordatório de 24 horas, Salvador – Bahia, 2010.	39
Tabela 3. Descrição da ingestão média de nutrientes em pacientes portadores de pancreatite crônica estratificada pela presença de dor, Salvador – Bahia, 2010.	39
Tabela 4. Comparação de médias entre o primeiro e segundo recordatório alimentar de 24h em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.	40
Tabela 5. Distribuição em tercís da ingestão de energia e nutrientes entre pacientes portadores de pancreatite crônica atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de estudo, Salvador – BA, 2010.	41
Tabela 6. Razão de prevalência das variáveis do estudo em relação a presença de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.	41

Artigo 1

Tabela 1. Caracterização demográfica, econômica e clínica de pacientes portadores de pancreatite crônica (n=57) estratificada pela presença da dor, Salvador – Bahia, 2010.	73
Tabela 2. Descrição dos pacientes excluídos do estudo devido ao não preenchimento do segundo recordatório de 24 horas, Salvador – Bahia, 2010.	74
Tabela 3. Descrição da ingestão média de nutrientes em pacientes portadores de pancreatite crônica estratificada pela presença de dor. Salvador – Bahia, 2010.....	75
Tabela 4. Comparação de médias entre o primeiro e segundo recordatório alimentar de 24h em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.	75
Tabela 5. Comparação de médias entre o primeiro e o segundo recordatório alimentar de 24h em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.	76

RESUMO

JESUS, Natanael M T., GUEDES, Jorge C. **Consumo de antioxidantes e ocorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica**. 2011. 95fl. Dissertação. (Programa de Pós Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde) - Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

A dor é um achado comum na pancreatite crônica (PC). Seu tratamento é basicamente voltado para redução da sintomatologia. Nesse contexto, o emprego da suplementação de antioxidantes tem se mostrado promissor. **Objetivo:** Verificar a associação entre consumo de alimentos fonte de antioxidantes e a ocorrência de dor em pacientes com PC. **Metodologia:** Estudo transversal, cencitário, com pacientes portadores de PC acompanhados em um ambulatório de referência na cidade de Salvador – BA, no período de julho a novembro de 2010. Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados regularmente no referido centro foram incluídos. Os dados foram coletados por meio de questionários e a aferição da percepção da intensidade da dor foi realizada utilizando-se a escala visual numérica – EVN de dor. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizado como indicador do estado nutricional e o consumo de nutrientes foi avaliado pela análise do recordatório alimentar de 24 horas, aplicados em dois dias não consecutivos. Os dados foram tabulados no programa estatístico SPSS 13 para Windows sendo utilizados os testes estatísticos Qui-Quadrado, teste t e teste t pareado para amostras dependentes. Utilizou-se o teste de regressão logística para estimar as razões de prevalência (RP) entre a presença de dor e as demais variáveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – HUPES, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96. **Resultados:** 87 pacientes foram elegíveis para o estudo, contudo apenas 57 preencheram os critérios de inclusão e destes 7 foram excluídos na análise final devido ao não comparecimento para realização do segundo recordatório alimentar. A distribuição do gênero foi predominantemente masculina representando 82,5% (n=47) com média de idade de 49 ± 12 anos. O consumo ativo de álcool e tabagismo foi relatado em 17,5% (n=10) e 43,6% (n=24) dos entrevistados respectivamente. A etiologia alcoólica foi a principal causa da pancreatite e o tempo de tratamento da doença foi de até 4 anos para a metade dos entrevistados. Enzima pancreática esteve presente no tratamento clínico de 84,2 (n=48%) dos pacientes e a prevalência de dor foi de 49,1% (n=28) dos indivíduos, sendo referida como contínua em 36% (n=10) e nos demais caracterizada como intermitente. O estado nutricional esteve adequado em 50,9% (n=29) dos pacientes. A prevalência da inadequação de ingestão de nutrientes antioxidantes foi de 44% (n=22) para a vitamina E, 46% (n=23) para vitamina C, 54% (n=27) para vitamina A, 76% (n=38) para o zinco e 12% (n=6) para o selênio. Não houve associação entre inadequação do consumo desses nutrientes e a vigência de dor nos pacientes avaliados. A ingestão energética abaixo da mediana apresentou uma RP 15,6 (IC 95%: 1,31-186,6) vezes maior para a dor do que entre aqueles indivíduos que possuíam ingestão superior. **Conclusão:** Não há associação para a ingestão de antioxidantes e dor, contudo, o aumento do consumo energético parece ser protetor para aparecimento da mesma.

Descritores: pancreatite crônica, antioxidantes, radicais livres, consumo alimentar, recordatório de 24h

ABSTRACT

JESUS, Natanael M T., GUEDES, Jorge C. Antioxidant intake and incidence of pain in patients with chronic pancreatitis. 2011. 95p. Master Dissertation. (Programa de Pós Graduação em Alimentos Nutrição e Saúde) - Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

Pain is a common finding in chronic pancreatitis (CP). The treatment is basically aimed at reducing symptoms. In this context, the use of antioxidant supplementation has shown promise. **Objective:** To investigate the association between consumption of foods rich in antioxidants and the occurrence of pain in patients with CP. **Methodology:** Cross-sectional study with 57 patients with CP followed at a reference health center in the city of Salvador - BA in the period from July to November 2010. Patients of both sexes aged over 18 years, regularly followed in this center, were included. Data were collected through questionnaires and measuring the perception of pain intensity was performed using a visual numeric scale - VNS pain. The Body Mass Index (BMI) was used as an indicator of nutritional status and the nutrient intake was assessed by analysis of the 24 hour food recall, applied to two non-consecutive days. Data were tabulated using the SPSS 13 for Windows and the Chi-square, t test and paired t test for dependent samples were used. We used logistic regression model to estimate prevalence ratios (PR) among the presence of pain and other variables. The study was approved by the research ethics committee of University Hospital Professor Edgar Santos - HUPES, as the resolution of the National Health Council (CNS) 196/96. **Results:** 87 patients were eligible for the study, but only 57 met the inclusion criteria, and 7 were excluded in the final analysis due to non-attendance for completion of the second dietary recall. The gender distribution was predominantly male representing 82.5% (n =47) with mean age 49 ± 12 years. The active consumption of alcohol and smoking was reported in 17.5% (n = 10) and 43.6% (n =24) of respondents respectively. The etiology of alcohol was the main cause of pancreatitis and the treatment period of the disease was up to four years for half of the respondents. Pancreatic enzyme was present in the clinical treatment of 84.2 (n = 48%) of the patients and the prevalence of pain was 49.1% (n = 28) of the individuals, reported as solid in 36% (n = 10) and the in others characterized as intermittent. The nutritional status was adequate in 50.9% (n = 29) of patients. The prevalence of inadequate intake of antioxidant nutrients was 44% (n = 22) for vitamin E, 46% (n = 23) for vitamin C, 54% (n = 27) for vitamin A, 76% (n = 38) for zinc and 12% (n = 6) for selenium. There was no association between inadequate intake of these nutrients and duration of pain in patients evaluated. Energy intake below the median showed a PR for the pain of 15.6 times greater (95%CI: 1.31 to 186.6) than among those individuals who had higher intake. **Conclusion:** There is no association to the intake of antioxidants and pain, however, the increase of energy consumption seems to be protective for the same emergence.

Keywords: chronic pancreatitis, antioxidants, free radicals, dietary intake, 24-hour recall

SUMÁRIO

PARTE I - DISSERTAÇÃO.....	XIV
1 INTRODUÇÃO	15
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1 Anatomia e fisiologia do pâncreas.....	17
2.2 Pancreatite Crônica – definição.....	18
2.3 Etiologia.....	18
2.4 Aspectos clínicos e nutricionais da pancreatite crônica	20
2.5 Dor na pancreatite crônica	22
2.6 O papel do estresse oxidativo na pancreatite crônica	23
2.7 A importância das células estreladas no desenvolvimento da pancreatite crônica	24
2.8 Ação dos antioxidantes na pancreatite crônica	25
2.9 Inquéritos Alimentares.....	26
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVO.....	30
4.1 Geral.....	30
4.2 Específicos	30
5 CONSIDERAÇÕES TEÓRICO-METODOLÓGICAS.....	31
5.1 Pacientes.....	31
5.2 Critérios de Inclusão.....	31
5.3 Critérios de não inclusão e exclusão	31
5.4 Coleta dos dados	32
5.5 Avaliação do estado nutricional.....	32
5.6 Avaliação da ingestão de nutrientes.....	33
5.7 Definição das variáveis.....	34
5.8 Análise estatística	34
5.9 Preocupações Éticas.....	35

6 RESULTADOS	36
7 DISCUSSÃO	42
8 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICES.....	56
APÊNDICE A– QUESTIONÁRIO DE APLICAÇÃO	57
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
ANEXO.....	63
ANEXO 1: TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	64
PARTE II – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS	65
Artigo 1 - Consumo de antioxidantes da dieta não se associa a ocorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica	66
Artigo 2 - Utilização de antioxidantes na pancreatite crônica	86
Trabalho 1 - Fatores nutricionais associados à ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica	95

Parte I - Dissertação

1 INTRODUÇÃO

A pancreatite crônica se caracteriza por ser um processo inflamatório descrito por fibrose e atrofia acinar e clinicamente por dor abdominal, diabetes e má digestão (Tattersall, Apte e Wilson, 2008). A etiologia da pancreatite crônica é diversa, tendo como causa o consumo alcoólico crônico, hipertrigliceridemia entre outras, porém os mecanismos fisiopatológicos pelos quais essas afecções desencadeiam a inflamação do pâncreas ainda não foram totalmente identificados. A incidência desta doença varia muito conforme a região sendo de 5,4/100.000 habitantes por ano na Inglaterra e de 79,8/100.000 habitantes por ano nos EUA (Toskes, Greenberger, *et al.*, 2006). No Brasil, apenas no ano de 2010, ocorreram 22.872 mil internações por pancreatite e outras doenças do pâncreas, o que representa aproximadamente 2% do total de internações por doenças do aparelho digestivo ocorridas no referido ano (Brasil. Ministério da Saúde, 2011).

Antioxidantes por sua vez, são definidos como qualquer molécula capaz de estabilizar ou desativar radicais livres antes que estes ataquem as células. Nos humanos, há dois complexos sistemas antioxidantes, enzimáticos e não enzimáticos, os quais trabalham em sinergismo e em combinação com outros sistemas orgânicos de defesa contra radicais livres (Rahman, 2007).

A relação entre radicais oxidantes e pancreatite é bem conhecida, com participação do estresse oxidativo na patogênese e desenvolvimento da pancreatite crônica (Sajewicz, Milnerowicz e Nabzdyk, 2006). Apesar do estudo das substâncias antioxidantes terem início no final do século XIX, apenas recentemente foram desenvolvidas diversas pesquisas sobre os benefícios da utilização desses compostos no controle da dor em pacientes portadores de pancreatite crônica (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005; Kirk, White, *et al.*, 2006; Mohseni, Vahidi, *et al.*, 2009; Seifried, Anderson, *et al.*, 2007). Evidências atuais apontam benefícios para utilização dos nutrientes antioxidantes nesta doença possibilitando ao paciente melhora da qualidade de vida (Shah, Makin, *et al.*, 2010).

Apesar do vasto conhecimento acumulado no decorrer do tempo sobre este assunto, o consumo de alimentos *in natura*, fonte de antioxidantes, e seus possíveis

benefícios na pancreatite crônica foram pouco estudados. Assim, diante dos avanços científicos a respeito do tema pretende-se investigar neste trabalho a associação entre a ingestão de antioxidantes e a ocorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula que apresenta funções exócrinas e endócrinas. Desempenha importante função no processo de digestão normal e no metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras, estando localizada acima do retroperitônio, entre a segunda porção do duodeno e o hilo esplênico (Khokhar e Seidner, 2004). O suprimento sanguíneo é dado pelas artérias mesentérica superior e celíaca, as quais provêm ao órgão substratos necessários à produção de enzimas digestivas e hormônios. A circulação portal por sua vez, é responsável pela drenagem venosa deste órgão. Quanto à inervação, o pâncreas é estimulado tanto pela via simpática como parassimpática através dos nervos vago e esplênico respectivamente (Khokhar e Seidner, 2004). As enzimas digestivas são drenadas principalmente pelo ducto de Wirsung que é composto pelo ducto dorsal do corpo e da cauda e ducto ventral na cabeça do pâncreas e pelos ductos acessórios. Além da função exócrina o pâncreas desempenha uma importante função endócrina sendo responsável pelo controle glicêmico, função desempenhada pelas Ilhotas de Langerhan, as quais possui tipos celulares chamados de α , β e Δ que produzem respectivamente insulina, glucagon e somatostatina (Giger, Stanga e DeLegge, 2004).

As células acinares compõem a porção exócrina do pâncreas onde as enzimas são produzidas. Estão ligadas ao pâncreas por ductos revestidos por epitélio que secretam bicarbonato, produzindo até 2500ml de secreção por dia. A fim de evitar a autodigestão, as enzimas digestivas são armazenadas sob a forma de zimogênios nas células acinares. Uma vez desencadeados sistemas neuro-humorais os grânulos de zimogênio fundem-se com a membrana apical da célula e são secretados no sistema de ductos do órgão sendo posteriormente ativados, contribuindo assim com o processo de digestão (Khokhar e Seidner, 2004).

2.2 PANCREATITE CRÔNICA – DEFINIÇÃO

Pancreatite crônica (PC) é um processo inflamatório caracterizado por fibrose e atrofia acinar e clinicamente por dor abdominal, diabetes e má digestão (Shimizu, 2008; Frulloni, Falconi, *et al.*, 2010; Tattersall, Apte e Wilson, 2008). É uma doença comum, mas de prevalência pouco conhecida. Estima-se que em países desenvolvidos esta prevalência seja de 0,4 a 5% (Gachago e Draganov, 2008). Outros trabalhos mostram prevalência de 10-15/100.000 habitantes e com uma incidência anual de 3,5-4/100.000 habitantes (Tandon, Sato, *et al.*, 2002).

No Brasil, não há dados oficiais sobre a prevalência das doenças pancreáticas. Segundo dados do Ministério da Saúde, somente entre os anos de 2008 a 2010, foram registrados mais de 66.234 internações decorrentes de doenças do pâncreas. Este quantitativo representa aproximadamente 2,2% de todas as internações por doenças do aparelho digestivo no período, com um custo aproximado de R\$ 42 milhões aos cofres públicos (Brasil. Ministério da Saúde, 2011).

A patogênese e o mecanismo de desenvolvimento e progressão da pancreatite não são claramente conhecidos embora uma ampla variedade de estímulos tais como a ativação de enzimas digestivas nas células acinares do pâncreas, radicais livres derivados de oxigênio, fluxo sanguíneo pancreático reduzido e colecistocinina devam ser considerados (Milnerowicz, Jablonowska e Bizon, 2009). Outras hipóteses a respeito do desenvolvimento da PC incluem inflamação do pâncreas, aumento da pressão dos sistemas de ductos e parênquima, neurites, isquemia recorrente do parênquima, causas intra-pancreáticas a exemplo do pseudocisto, e causas extra-pancreáticas como estenose duodenal ou do ducto biliar comum (Gachago e Draganov, 2008).

2.3 ETIOLOGIA

A pancreatite crônica possui etiologia diversa variando desde o consumo abusivo do álcool a causas genéticas (mutações no gene da fibrose cística, pancreatite hereditária); obstrução de ductos como ocorre após traumas;

pseudocistos, tumores, pâncreas *divisium*; pancreatite tropical; doenças sistêmicas tais como lúpus eritematoso, hipertrigliceridemia e possivelmente hiperparatideoidismo; além da pancreatite autoimune e pancreatite idiopática (Freedman, Lewis, *et al.*, 2011).

Aproximadamente 60-80% dos casos de pancreatite crônica são devidos ao consumo crônico de álcool (Shimizu, 2008; Freedman, Lewis, *et al.*, 2011). Dos indivíduos que ingerem etanol em excesso, somente 5 – 10% desenvolvem a doença. Estes achados sugerem que outros fatores podem promover a susceptibilidade à pancreatite crônica a exemplo de fatores genéticos e dietéticos os quais, têm sido descritos como possíveis determinantes para o desenvolvimento da pancreatite crônica (Lin, Tamakoshi, *et al.*, 2001).

O álcool é metabolizado tanto pela via oxidativa como não oxidativa gerando acetaldeído e ésteres etil de ácidos graxos. Sua ingestão pode induzir a formação de espécies reativas ao oxigênio (ROS) resultando em estresse oxidativo da glândula. Alguns dados, de evidência limitada, sugerem que o álcool também exerce efeito direto na micro-circulação do pâncreas levando a uma hipoperfusão da glândula, aumentando a adesão de leucócitos e super-regulando a adesão de moléculas e citocinas. Entretanto, essas afirmações precisam ser confirmadas por mais trabalhos (Tattersall, Apte e Wilson, 2008).

A pancreatite hereditária corresponde a um pequeno número de casos de pancreatite crônica sendo que a maioria dos indivíduos afetados desenvolve os sintomas antes dos 20 anos (Sossenheimer, Aston, *et al.*, 1997). Outra causa é a obstrução dos ductos pancreáticos por estenose secundária a trauma, pseudocisto, cálculos, ou tumores que também podem levar ao desenvolvimento da PC (Freedman, Lewis, *et al.*, 2011). A disfunção no Esfíncter de Oddi é bem associada com o desenvolvimento desta doença em um pequeno grupo de indivíduos (Tarnasky, Hoffman, *et al.*, 1997).

O pâncreas *divisium* também tem sido associado ao desenvolvimento da pancreatite crônica. Apesar de controvérsia, a presença de pâncreas *divisium* pode produzir uma relativa obstrução no seguimento da papila menor, a qual está presente em aproximadamente 7% dos indivíduos em séries de autópsias. Esta condição se dá devido a uma falha embriológica na qual não há a fusão do ducto

ventral e dorsal resultando em distintos sistemas de ductos pancreáticos (Lehman e Sherman, 1995).

A pancreatite tropical por sua vez, presente no sul da Índia e em outras partes dos trópicos é também fator etiológico da pancreatite crônica. Caracteriza-se por afetar predominantemente crianças que geralmente evoluem para óbito no início da fase adulta (Sarles, Augustine, *et al.*, 1994).

Algumas doenças sistêmicas a exemplo da fibrose cística, lúpus eritematoso, hiperparatireoidismo primário e hipertrigliceridemia também estão envolvidos no desenvolvimento da pancreatite crônica (Borum, Steinberg, *et al.*, 1993; Yadav e Pitchumoni, 2003; Cohn, Bornstein e Jowell, 2000). Contudo, a principal causa de pancreatite não relacionada ao álcool é idiopática. (Freedman, Lewis, *et al.*, 2011).

Devido às dificuldades na execução de pesquisas dietéticas, a associação de fatores dietéticos com a pancreatite crônica permanece difícil de compreender (Lin, Tamakoshi, *et al.*, 2001). Algumas pesquisas mostram que dietas ricas em proteínas e gorduras podem desempenhar um importante papel da etiologia da pancreatite crônica alcoólica. Acredita-se que o excesso de proteínas e gorduras na dieta leva a uma hiperconcentração de proteínas no suco pancreático por meio do aumento de hormônios que estimulam a secreção pancreática (colecistocinina e neurotensina) (Gullo, 2005).

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E NUTRICIONAIS DA PANCREATITE CRÔNICA

Morfologicamente, a pancreatite crônica é caracterizada por fibrose parcial que distorce o sistema de ductos e destrói as células acinares (Ammann, Heitz e Klöppel, 1996). A fibrose pancreática, a longo prazo, está diretamente relacionada às três manifestações clínicas da pancreatite: diabetes, esteatorréia e dor (Pitchumoni, 2000).

A diabetes surge em decorrência da perda de células beta do pâncreas e pode ser difícil de tratar devido à perda de hormônios contra-regulatórios (Tattersall, Apte e Wilson, 2008). Até 60-70% dos pacientes com pancreatite calcificante

desenvolvem diabetes. A doença desenvolve-se tardiamente no curso da pancreatite crônica denotando um estágio avançado com considerável dano do componente pancreático endócrino e tem se apresentado com um fator de risco para o aparecimento do câncer pancreático (Tandon, Sato, *et al.*, 2002; Shimizu, 2008).

A esteatorréia ocorre somente quando 90% da função exócrina pancreática está comprometida, o que reflete a grande reserva funcional do órgão (Sikkens, Cahen, *et al.*, 2010; Duggan, Sullivan, *et al.*, 2010). Devido a diminuição na atividade da lipase, tripsina e amilase, ocorre a má digestão de gorduras proteínas e carboidratos. Outro agravante é que a secreção de bicarbonato também diminui o que contribui com o processo de má absorção com redução da solubilização de lipídios pós-prandial. A baixa secreção de bicarbonato impede que haja um aumento do pH promovendo assim, a desnaturação das enzimas pancreáticas pela não inativação da acidez gástrica (Sikkens, Cahen, *et al.*, 2010).

Como visto, o metabolismo dos substratos energéticos é alterado na pancreatite crônica devido à insuficiência exócrina. A digestão dos carboidratos é mantida por um longo tempo pela amilase salivar e pelas oligossacaridases da borda em escova. Devido a perda da função endócrina pode ocorrer intolerância a glicose em cerca de 40 a 90% dos indivíduos (Meier e Beglinger, 2006). Por sua vez, o metabolismo das proteínas é mantido, porém reduzido, na ausência de atividade proteolítica pancreática em virtude da parcial digestão que ocorre no estômago e da ação das peptidases na borda em escova (Meier e Beglinger, 2006). A má absorção de gorduras precede a má absorção de proteínas e carboidratos sendo clinicamente mais aparente. O metabolismo dos lipídios sofre grande influência e alterações na presença da pancreatite crônica por depender da ação direta da lipase pancreática e co-fatores tais como colipase e ácidos biliares ocasionando assim esteatorréia (Meier e Beglinger, 2006).

Em decorrência deste processo, a desnutrição protéica calórica é comum em pacientes com pancreatite crônica. A causa é multifatorial incluindo dor abdominal pós-prandial recorrente, esteatorréia, anorexia, motilidade pós-prandial alterada e alcoolismo (Scolapio, Malhi-Chowla e Ukleja, 1999). A desnutrição freqüentemente se instala na fase terminal da PC, embora possa estar presente desde a fase inicial, devido a dor a qual induz a anorexia. Trinta a quarenta por cento dos pacientes com

pancreatite crônica tem aumento no gasto energético de repouso (Meier, Ockenga, *et al.*, 2006). A perda de peso é fortemente associada com a má digestão de gorduras e a deficiência de vitaminas lipossolúveis (A,D,E e K) ocorre em paralelo a gravidade da esteatorréia. Outras deficiências nutricionais como cálcio, magnésio, zinco, tiamina e ácido fólico também podem estar relacionadas (Meier e Beglinger, 2006).

2.5 DOR NA PANCREATITE CRÔNICA

A dor é o sintoma comum na pancreatite crônica ocorrendo em até 90% dos pacientes (Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009). Sua presença é o principal determinante de redução da qualidade de vida, contribuindo para a desnutrição dos pacientes à medida que limita a ingestão oral, dificultando o controle da insuficiência endócrina e exócrina e das co-morbidades que se associam à pancreatite crônica (Pezzilli, Bini, *et al.*, 2006).

Há duas hipóteses para a origem da dor na pancreatite crônica. A primeira hipótese, é que existe uma associação entre a dor pancreática e mudanças na pressão do ducto pancreático ou no sistema de ductos. A segunda é chamada de hipótese da inflamação neurogênica: relatos imuno-histológicos têm mostrado que o número de neurotransmissores tais como substância P e seus receptores, peptídeo gene-relacionados à calcitonina e outros neurotransmissores, são aumentados nos nervos pancreáticos aferentes, e uma associação entre dor e infiltrado inflamatório em torno dos nervos tem sido descrito na pancreatite crônica (Pezzilli e Fantini, 2007).

Além dessas hipóteses, um outro fator que parece ser uma potencial causa de dor é a elevação de colecistocinina (CCK). Em alguns pacientes com pancreatite crônica a elevação da CCK estimula o pâncreas a secretar fluidos ricos em proteína, ocasionando obstrução dos ductos pancreáticos. Altos níveis de CCK podem promover a secreção de enzimas e aumentar a pressão intrapancreática favorecendo assim a isquemia e causando a dor. A dor pode ainda ser desenvolvida

por complicações da pancreatite crônica incluindo pseudocisto, obstrução duodenal ou biliar, gastroparesia ou carcinoma pancreático (Chauhan e Forsmark, 2010).

2.6 O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO NA PANCREATITE CRÔNICA

Espécies reativas incluem aquelas reativa a oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS). ROS são radicais livres intermediários tais como oxigênio simples (O), superóxido (O_2^-), e radical hidroxil (OH^-), bem como moléculas não radicais tais como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HClO). RNS consiste primariamente de óxido nítrico (NO), peroxidonitrito, radical dióxido de nitrogênio (NO_2) e outros nitratos (Leung e Chan, 2009). Evidências sugerem que ROS/RNS tem como principal função fisiológica regular o tônus vascular e agir como mecanismo de defesa do hospedeiro (Leung e Chan, 2009).

Tem sido reconhecido que o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas ao oxigênio (ROS) e sua depuração leva a um dano da célula acinar e ao início da auto-digestão do pâncreas (Verlaan, J, *et al.*, 2006; Sajewicz, Milnerowicz e Nabzdyk, 2006). As ROS são imprescindíveis para diversas funções intra e extracelulares essenciais como a expressão de genes, a fosforilação de proteínas, a ativação dos fatores de transcrição, a síntese de DNA e a proliferação celular. Os efeitos benéficos ocorrem em baixas e moderadas concentrações e envolve papel fisiológico na resposta celular a agentes causadores de doenças, além da indução de resposta mitogênica. Quando estas moléculas ultrapassam limites fisiológicos elas se convertem em potentes destruidores celulares por intermédio da indução de alterações nas membranas celulares, proteínas e até mesmo DNA inibindo sua função normal (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005; Valko, Leibfritz, *et al.*, 2007). Assim, as espécies reativas de oxigênio apresentam um paradoxo em sua função biológica, pois de um lado previnem as doenças auxiliando o sistema imune, mediando a sinalização celular e desempenhando um papel essencial na apoptose. Por outro lado, podem causar danos a importantes macromoléculas na célula estando associadas à carcinogênese, doenças cardiovasculares e a pancreatite (Seifried, Anderson, *et al.*, 2007).

O balanço entre enzimas que geram ROS/RNS e o sistema de varredura de enzimas pode ser alterado por um número de condições patológicas tais como diabetes melito, disfunção endotelial, aterosclerose, hipertensão, doenças degenerativas, glomerulonefrite, hepatite, doença inflamatória e pancreatite (Leung e Chan, 2009). Um descontrole na geração de ROS/RNS leva a um dano oxidativo e ativação da cascata de sinalização reativa. A reação com ROS promove a liberação de compostos reativos os quais induzem a autodigestão do pâncreas, desintegração da membrana e necrose (Leung e Chan, 2009; Verlaan, J, *et al.*, 2006).

A maioria das ROS são de procedência endógena como consequência do metabolismo celular normal e também podem ser geradas por estímulos externos como a luz ultravioleta, a radiação ionizante, fármacos ou agentes tóxicos. Em condições basais as células humanas produzem 2 bilhões de ânion superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) por células/dia cuja principal fonte é a mitocôndria. Outras fontes endógenas de O_2^- são a xantina oxidase (XOD), a lipoxigenase, a ciclooxigenase, o citocromo P450 e as cadeias de transporte e elétrons no retículo endoplasmático, nos peroxissomas e na membrana nuclear e plasmática (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005).

Assim, este ambiente de estresse oxidativo em desequilíbrio contribui para o desenvolvimento da pancreatite crônica sendo considerados por alguns como um “gatilho” para a doença (Uden, Schofield, *et al.*, 1992; Sajewicz, Milnerowicz e Nabzdyk, 2006)

2.7 A IMPORTÂNCIA DAS CÉLULAS ESTRELADAS NO DESENVOLVIMENTO DA PANCREATITE CRÔNICA

Trabalhos recentes têm mostrado objetivamente o papel das células estelares pancreáticas na fibrinogênese da pancreatite crônica (Talukdar e Tandon, 2008). Estas células têm mostrado serem capazes de sintetizar e secretar proteínas da matriz, metaloproteinases e inibidores teciduais de metaloproteinases, o que indica que as células estelares pode sintetizar e degradar a matriz extracelular (Talukdar e Tandon, 2008).

Células estelares do pâncreas (CEP's) são ativadas em resposta ao estresse oxidativo. Vários mediadores inflamatórios são liberados por plaquetas e células inflamatórias as quais, estimulam o crescimento das CEP's e da produção de matriz extracelular e citocinas por estas células (Shimizu, 2008). As CEP's tem habilidade de produzir uma ampla variedade de citocinas e fatores de crescimento tais como IL-1B, IL-6, TNF-alfa e TGF-B1 contribuindo para a perpetuação da ativação das mesmas (Masamune, Watanabe, *et al.*, 2009; Shimizu, 2008).

No pâncreas normal, células estelares quiescentes podem ser identificadas pela presença de vacúolos de vitamina A no citoplasma. As células estelares do pâncreas se apresentam principalmente na região periacinar e constituem 4% de todas as células pancreáticas (Masamune, Watanabe, *et al.*, 2009). O papel fisiológico do estoque de vitamina A nas CEPs permanece obscuro, mas pode estar relacionado à manutenção do estado quiescente. Um estudo sobre o tema demonstrou que o retinol e seus metabolitos inibem a expressão da indução de actínia do músculo liso na célula quiescente de CEPs e induz quiescência nas CEPs ativadas em culturas de células (McCarroll, Phillips, *et al.*, 2006).

2.8 AÇÃO DOS ANTIOXIDANTES NA PANCREATITE CRÔNICA

A pancreatite crônica é uma doença incurável e seu tratamento baseia-se na premissa de redução de danos, objetivando o retardo da doença, controle de complicações e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Desta forma a terapia antioxidante tem se tornando um importante coadjuvante neste cenário.

Por definição, antioxidante é qualquer substância que, quando presente em pequenas concentrações comparado com as concentrações de um substrato oxidável, retarda significativamente ou previne a oxidação do substrato (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005). São moléculas capazes de estabilizar ou desativar radicais livres antes que estes ataquem as células (Rahman, 2007). Didaticamente podemos dividir os antioxidantes em dois grandes grupos: antioxidantes enzimáticos formados por selenoproteínas, glutathione peroxidase, tioredoxina redutase, metaloproteínas e super-óxido dismutase. Temos ainda os chamados antioxidantes

não enzimáticos tais como os compostos sulfidrilos, vitaminas antioxidantes - ácido ascórbico, tocoferol, carotenóides (β -caroteno, luteína), polifenóis, lizaróides e selênio (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005).

Indivíduos com pancreatite crônica além de cursarem com aumento do estresse oxidativo possuem também deficiência de alguns antioxidantes (Verlaan, J, *et al.*, 2006; Morris-Stiff, Bowrey, *et al.*, 1999). Desta forma, diversos trabalhos tem se utilizado da terapia antioxidante no tratamento e manejo da pancreatite crônica principalmente no tratamento e alívio da dor (Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009; Kirk, White, *et al.*, 2006).

Recentemente foram publicadas as diretrizes italianas para manejo da pancreatite crônica as quais recomendam a utilização de antioxidantes para prevenir a recorrência da dor neste grupo de pacientes (Frulloni, Falconi, *et al.*, 2010). A terapia comumente empregada baseia-se na oferta de um coquetel antioxidante contendo selênio (75-600 μ g); beta-caroteno (800-900IU); vitamina C(150-540mg); vitamina E (70-270UI) e metionina (2g) (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009).

Os estudos sugerem que a terapia com antioxidantes em pacientes com pancreatite crônica pode reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio, deste modo reduzindo o dano celular e aliviando os sintomas da dor (Kirk, White, *et al.*, 2006).

2.9 INQUÉRITOS ALIMENTARES

A principal limitação das pesquisas de epidemiologia nutricional, correlacionando a ingestão de nutrientes e as doenças, é a falta de métodos práticos e precisos para se mensurar o consumo de nutrientes em humanos. Interpretações dos achados obtidos pelas ferramentas metodológicas disponíveis estão sujeitas a uma série de interferências tais como variação insuficiente da dieta, imprecisão dos métodos para mensurar as verdadeiras diferenças existentes, baixo poder da amostra, tempo de latência insuficiente entre a mensuração e ocorrência dos fatos e variáveis de confusão (Willet, 1998).

Quatro são os métodos mais utilizados nas pesquisas em que se objetivam avaliar o consumo de indivíduos ou populações. O questionário de frequência alimentar constitui um dos métodos e pode chegar a ter até 50% de imprecisão (Brown, 2006). São limitados a uma lista finita de alimentos e é dificultado pela inabilidade dos indivíduos em reportar com precisão a ingestão retrospectivamente por longo período de tempo. Ambos os problemas introduzem erros substanciais para estimativa usual de ingestão (Dodd, Guenther, *et al.*, 2006).

O registro alimentar é outra ferramenta também utilizada em pesquisas. Consiste em um registro de alimentos e porções consumidas de alguns dias, contudo a ingestão usual pode ser influenciada além de demandar maior tempo e motivação para o preenchimento dos dados (Biró, A, *et al.*, 2002).

Outro método para se avaliar a ingestão dietética presente ou recente é a história dietética. É conduzida usualmente por entrevistadores treinados que obtém informações detalhadas sobre alimentos usualmente consumidos, tamanho das porções, receita e frequência de consumo de alimentos sobre o passado recente (Margetts e Nelson, 1997). Os aspectos falhos neste método são a dependência de memória do indivíduo, complexidade do método, o que o torna susceptível a viés aferição e a tendência dos sujeitos em relacionar os alimentos ao passado imediato e não necessariamente ao período de interesse (Margetts e Nelson, 1997).

O recordatório de 24 horas por sua vez é um método bastante utilizado na pesquisa nutricional. Neste método o respondente é questionado sobre o que ele ingeriu nas 24 horas antecedentes ou no dia anterior (Thompson e Byers, 1994). Devido a variabilidade intra-individual, uma única tomada não representa a ingestão usual do indivíduo, mas pode ser utilizada como média de ingestão de grupos ou populações (Biró, A, *et al.*, 2002). Este método é aplicável para ampla população de diferentes etnias, não é necessário nível de instrução dos entrevistados, é rápido e a entrevista não altera o padrão de consumo alimentar dos indivíduos (Thompson e Byers, 1994; Biró, A, *et al.*, 2002). O número de dias necessário para se estimar a ingestão usual é bastante variável na literatura. Alguns trabalhos sugerem que a utilização de dois ou mais dias não consecutivos seja suficiente para se estimar a verdadeira ingestão usual (Hoffmann, Boeing, *et al.*, 2002; Beaton, Burema e Ritenbaugh, 1997; Thompson e Byers, 1994; Ollberding, Wolf e Contento, 2010). Na

medida em que o número de dias de registro é aumentado o erro aleatório intra-indivíduo é diminuído (Beaton, 1994).

Vale ressaltar que não há e nem é provável que haja um método que possa estimar a ingestão alimentar que seja isento completamente de erros. Diferentes tipos de erros têm diferentes efeitos na análise e interpretação (Beaton, Burema e Ritenbaugh, 1997).

3 JUSTIFICATIVA

A dor é um sintoma muito comum em pacientes portadores de pancreatite crônica sendo bastante investigada nesta população. Apesar de todo o avanço ocorrido na ciência e em especial no entendimento da fisiopatologia da dor na pancreatite crônica, esta doença ainda possui muitos aspectos funcionais pouco descritos e investigados. Nesse contexto, a associação entre esta enfermidade e o consumo de antioxidantes permanece pouco elucidada.

Apesar de promissor, ainda não há consenso na literatura em relação à efetividade do emprego de antioxidantes para o manejo da dor nesses pacientes. Poucos estudos se dedicaram a este tema, e todos eles investigaram a ação da suplementação e não do consumo alimentar.

Para tanto, este trabalho pretende contribuir com o conhecimento sobre pancreatite crônica, especificamente no que se refere à relação entre o consumo alimentar de antioxidantes e a ocorrência de dor em pacientes portadores dessa afecção. Além disso, este estudo traz novos elementos para a discussão da utilização desses nutrientes na pancreatite crônica, visando a busca de intervenções com medidas simples e potencialmente eficazes, focada no manejo dietético, em especial no consumo de antioxidantes, para o controle da dor e conseqüentemente melhoria da qualidade de vida.

4 OBJETIVO

4.1 GERAL

Verificar a associação entre consumo de alimentos fonte de antioxidantes e a ocorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica.

4.2 ESPECÍFICOS

Caracterizar a intensidade da dor nos indivíduos com PC acompanhados em um ambulatório de referência;

Identificar o estado nutricional dos pacientes com PC estudados e sua associação com o padrão de dor;

Avaliar a adequação da ingestão diária de vitaminas e minerais antioxidantes e associar com o padrão de dor em pacientes com PC.

5 CONSIDERAÇÕES TEÓRICO-METODOLÓGICAS

5.1 PACIENTES

Trata-se de um estudo do tipo transversal, censitário, abrangendo indivíduos portadores de pancreatite crônica acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de julho a novembro de 2010.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados regularmente no referido Centro, com diagnóstico clínico de pancreatite crônica. O diagnóstico foi estabelecido utilizando-se exames de imagem compatíveis com presença de calcificações, dilatação e tortuosidade do ducto de Wirsung ou perda de ductos secundários. Exigiu-se ainda a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para todos aqueles que concordaram em participar da pesquisa depois da apresentação dos objetivos.

5.3 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Pacientes portadores de pancreatite crônica que sofreram alguma terapia endoscópica ou intervenção cirúrgica, portadores de doença hepática ou insuficiência renal, pseudocisto, obstrução de ducto biliar ou câncer pancreático, gestantes e lactentes e aqueles que fizessem uso de opióides para o tratamento da dor ou suplementação antioxidante. Aqueles indivíduos que não completaram todas as etapas do estudo não foram incluídos na análise final.

5.4 COLETA DOS DADOS

Elaborou-se um questionário estruturado para obtenção das características demográficas e socioeconômicas dos participantes. Aspectos dos hábitos de vida tais como tabagismo e etilismo, e características clínicas como tempo de tratamento, presença de co-morbidades, suplementação enzimática foram investigados a fim de ajustar a associação entre dor e consumo de antioxidantes por estas variáveis no modelo de regressão logística. Os indivíduos foram entrevistados em dois momentos distintos quando retornavam para as avaliações periódicas no ambulatório de pancreatite. No primeiro momento foram apresentados os objetivos da pesquisa e no caso da aceitação em participar, foi assinado o termo de consentimento e aplicado o questionário de coleta de dados além do primeiro recordatório de 24 horas. Um segundo dia da semana, diferente do primeiro, era agendado para a aplicação do segundo recordatório de 24 horas.

Para avaliação da variável principal utilizou-se um questionário com finalidade de caracterizar a dor em contínua ou com períodos de remissão. A influência da mesma sobre o trabalho laboral foi classificada em três níveis: sem alterações nas atividades diárias; parcialmente incapacitante e totalmente incapacitante. Para a aferição da percepção da intensidade da dor utilizou-se a escala visual numérica – EVN de dor. A escala é composta de uma marcação de zero a dez sendo zero a classificação de ausência de dor, 1 e 2 caracterizados como dor leve; 3 a 7 dor moderada e 8 a 10 caracterizada como uma dor intensa.

5.5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

O Índice de Massa Corporal foi utilizado como indicador antropométrico, sendo obtido pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m). Para a classificação do estado nutricional dos adultos, utilizaram-se os pontos de corte propostos pela World Health Organization (1995), e para os idosos a classificação do IMC preconizada por Lipschitz, (1994). A fim de uniformizar a classificação do estado nutricional padronizou-se a terminologia para a classificação do estado nutricional em déficit ponderal, eutrofia, excesso ponderal e obesidade como seguem descritos:

adultos - $\leq 18,49 \text{ kg/m}^2$ - déficit ponderal; $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ - eutrofia; $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ - excesso ponderal; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ - obesidade. Idosos - $< 21,9 \text{ kg/m}^2$ - déficit ponderal; $22 - 27 \text{ kg/m}^2$ - eutrofia; $\geq 27,1 \text{ kg/m}^2$ - excesso ponderal.

5.6 AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE NUTRIENTES

O consumo de nutrientes foi avaliado pela análise do registro alimentar de 24 horas, aplicados por indivíduos treinados em dois dias não consecutivos sendo um dia do fim de semana (APÊNDICE A). A fim de reduzir o erro na obtenção dos dados utilizou-se a técnica de passagens múltiplas a qual consiste em estimular o indivíduo a recordar os alimentos consumidos no dia anterior, em três fases distintas: listagem rápida, descrição detalhada e revisão. Ao final, uma série de indagações a respeito de alimentos que são usualmente omitidos em inquéritos recordatórios de 24h foi realizada. Objetivando aumentar a confiabilidade da informação coletada, utilizou-se um álbum fotográfico com foto de utensílios (copo, caneca, prato e talheres) em vários tamanhos e desenho de alimentos em três dimensões (pequena, média e grande) (Monteiro, Pfrimer, *et al.*, 2007).

O cálculo da ingestão diária foi realizado com o auxílio do *Software de Nutrição Dietpro 5.1i®*, no qual foram inseridas as respectivas quantidades de alimentos consumidos e ao final obtidos os valores de consumo de antioxidantes para cada recordatório. A prevalência de ingestão inadequada de vitaminas e minerais antioxidantes dentro do grupo foi avaliada utilizando-se da comparação com os valores da necessidade média estimada – (*Estimated average requirement/EAR*). A ingestão de energia, macronutrientes, fibras, vitaminas e minerais foi distribuída em tercis considerando-se fator de risco para exposição principal valores abaixo do segundo tercil para entrada no modelo de regressão logística.

5.7 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

A presença de dor foi definida como variável resposta. As outras variáveis, gênero, etilismo, tabagismo, tempo de doença, estado nutricional, ingestão de energia, macronutrientes, fibras, vitaminas (A, E, C e ácido fólico) além de minerais (zinco e selênio) antioxidantes (variáveis independentes) foram incluídas no modelo de regressão logística. As variáveis contínuas foram dicotomizadas conforme os valores do segundo tercil, classificando como exposição aqueles valores abaixo deste ponto de corte. Uma exceção foi em relação ao tempo de doença no qual se adotou um período inferior a 60 meses como variável de exposição. O estado nutricional também foi dicotomizado; qualquer alteração (déficit ou excesso de peso) foi classificada como exposição.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados utilizando-se o programa estatístico SPSS 13 para Windows, já licenciado pelo Programa de Pós-graduação em Alimentos Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Bahia. Análises descritivas incluíram proporções e intervalo de confiança de 95% para variáveis categóricas e médias e desvios padrão para variáveis contínuas. Para testar associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson. As diferenças de médias foram avaliadas utilizando-se o teste t para amostras independentes e o teste t pareado para amostras dependentes. O modelo de regressão logística foi utilizado a fim de testar a associação entre o consumo de antioxidantes com episódios de dor e as demais variáveis categóricas. A modelagem foi efetuada utilizando-se o método de backward condicional adotando-se para o passo a passo de entrada e saída do modelo um erro α de 5%. As razões de prevalência (RP) foram estimadas considerando um Intervalo de Confiança de 95% com base no valor do exponencial de β .

5.9 PREOCUPAÇÕES ÉTICAS

O estudo proposto envolveu seres humanos e foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (cadastro 19/10) tendo sido aprovado, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96.

A assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi solicitada a todos os indivíduos que concordaram em participar sendo obtida antes da inclusão destes no protocolo de pesquisa. Os pacientes tiveram a oportunidade de fazer perguntas e levantar dúvidas referentes a pesquisa com o investigador. Os indivíduos foram informados que a participação era voluntária, e que a recusa não causaria nenhuma penalidade ou perda.

Os pacientes foram ainda informados que poderiam parar a entrevista a qualquer momento e que tinham a opção de se recusar a responder a qualquer questionamento. Todo o esforço foi feito para proteger a privacidade dos participantes envolvidos e os dados coletados foram tratados como confidenciais.

6 RESULTADOS

No período de coleta 87 pacientes foram elegíveis para o estudo, contudo apenas 57 preencheram os critérios de inclusão e destes 7 foram excluídos na análise final devido ao não comparecimento para realização do segundo recordatório alimentar conforme mostra a Figura 1.

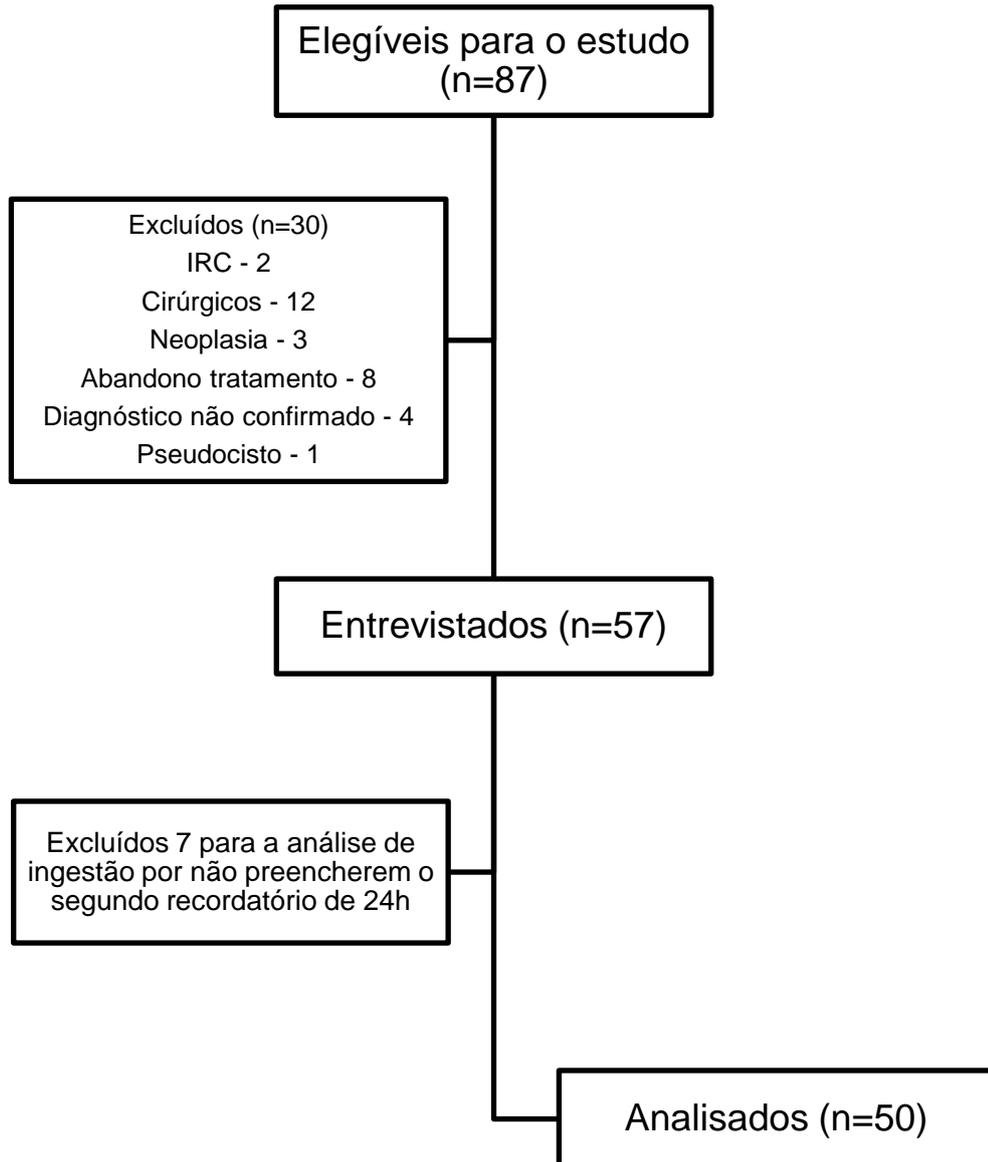


Figura 1. Diagrama de identificação de pacientes elegíveis para o estudo de pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.

A distribuição do gênero foi predominantemente masculina representando 82,5% (n=47) do total dos indivíduos avaliados e a média de idade foi de 49 ± 12 anos. Apenas 28% (n=16) dos indivíduos residiam em cidades do interior do Estado da Bahia, os demais eram provenientes da capital e região metropolitana. A grande maioria, 59% (n=33), apresentavam-se afastados das atividades de trabalho em decorrência da doença. A renda pessoal foi igual ou inferior a um salário mínimo em 28% (n=16) dos casos. Em relação ao nível de escolaridade, 10% (n=6) dos entrevistados não apresentavam nenhum nível de instrução, 42,2% (n=24) possuíam ensino fundamental completo, 40,4% (n=23) cursaram até o ensino médio e apenas 7% (n=4) possuíam nível superior. O consumo ativo (atual) de álcool foi relatado em 17,5% (n=10) dos indivíduos, apresentando média de ingestão semanal de $132 \pm 96,3$ gramas, enquanto que a mediana de abstinência alcoólica foi de 24 meses.

O tabagismo (atual) esteve presente em 43,6% (n=24) dos entrevistados, com média de consumo de $13,7 \pm 10,7$ cigarros por dia. A etiologia alcoólica foi a principal causa da pancreatite em 66,7% (n=38) dos indivíduos, seguida por causas idiopáticas em 17,5% (n=10). Observou-se que o tempo de tratamento da doença foi de até 4 anos para a metade dos entrevistados e a ausência de co-morbidades foi verificada em 31,6% (n=18) da população. Entre aqueles que apresentaram alguma co-morbidade, Diabetes Melito e Hipertensão Arterial apresentaram as maiores prevalências com 51% (n=29) e 30% (n=17) respectivamente. A utilização de enzimas pancreáticas esteve presente no tratamento clínico de 84,2 (n=48%) dos pacientes. A Tabela 1 descreve esses achados estratificando-os pela presença de dor.

A prevalência de dor foi de 49,1% (n=28) dos indivíduos, sendo referida como contínua em 35,7% (n=10) e nos demais caracterizada como sendo intermitente. A dor ainda foi descrita em 64,3% (n=18) da população como capaz de impossibilitar parcialmente ou totalmente a realização das atividades rotineiras do indivíduo. A intensidade da mesma, avaliada pela Escala Visual Numérica – EVN foi descrita como intensa em 35,7% (n=10), moderada em 53,6% (n=15) e de leve intensidade em 10,7% (n=3) dos casos.

Tabela 1. Caracterização demográfica, econômica e clínica de pacientes portadores de pancreatite crônica (n=57) estratificada pela presença da dor, Salvador – Bahia, 2010.

	Dor		p valor
	Não (n=29)	Sim (n=28)	
Gênero			
Masculino	25	22	0,504 ^c
Feminino	4	6	
Idade	48,9±12,6	48,4±11,6	0,885 ^d
Local de residência			
Capital e região metropolitana	23	18	0,210 ^c
Interior	6	10	
Escolaridade			
Analfabeto	2	4	0,367 ^c
Algum nível de instrução	27	24	
Renda			
Menor que 1 SM ^a	8	8	0,934 ^c
Maior que 1 SM ^a	21	20	
Etilismo			
Sim	5	5	1 ^c
Não	24	23	
Ingestão semanal de álcool (g)	169±106	81,6±65,3	0,269 ^d
Tabagismo	15	12	1 ^c
Etiologia			
Alcoólica	21	17	0,536 ^c
Outras	8	11	
Tempo de tratamento da doença (meses)^b	72	48	0,746 ^d
Estado Nutricional segundo IMC			
Déficit ponderal	5	9	
Eutrófico	15	14	1 ^c
Excesso de peso	9	5	
Presença de co-morridades	27	23	
Diabetes Mellitus	14	11	0,160 ^c
Hipertensão Arterial	11	3	
Suplementação enzimática			
Sim	23	25	0,470 ^c
Não	6	3	

a =SM- salário mínimo; b =mediana; c = Qui-quadrado de Pearson; d = Teste T de Studet

O estado nutricional esteve adequado em 50,9% (n=29) dos pacientes, e curiosamente, o excesso de peso e o déficit ponderal apresentaram proporção idêntica de 24,6% (n=14) da população.

Dos 57 participantes 7 não retornaram para o preenchimento do segundo recordatório de 24 horas e, portanto, para as análises da ingestão de nutrientes e sua associação com dor, esses casos foram excluídos. Os pacientes excluídos não diferiram em relação à idade, tempo de doença e queixa de dor em relação aos demais pacientes conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos pacientes excluídos do estudo devido ao não preenchimento do segundo recordatório de 24 horas, Salvador – BA, 2010.

	População (n=50)	Excluídos (n=7)	<i>p</i> valor
Idade (anos)	48,7±11,8	48,43±14,2	0,95*
Tempo de doença (meses)	72,9±66,4	98,0±80,9	0,40*
Dor			
Presente	23	5	0,253**
Ausente	27	2	
Gênero			
Masculino	41	6	1**
Feminino	9	1	

*teste T de Student

** Qui-quadrado de Pearson

Após análise dos recordatórios alimentares verificou-se que a média de ingestão de energia e nutrientes antioxidantes nos dois grupos de pacientes, com e sem queixa de dor, não diferiram entre si como demonstrado na Tabela 3. Observou-se ainda que a ingestão de nutrientes não foi diferente entre o primeiro e segundo recordatório com exceção da vitamina C conforme pode ser visualizado na Tabela 4.

Tabela 3. Descrição da ingestão média de nutrientes em pacientes portadores de pancreatite crônica estratificada pela presença de dor. Salvador – Bahia, 2010.

Nutriente	Dor		<i>p</i> valor
	Sim Ingestão média	Não Ingestão média	
Energia (Kcal)	1765 ±502	1836±563	0,644
Proteína (g)	73,7±23,7	80,9±26,5	0,320
Lipídios (g)	51,3±21,9	54,6±20,16	0,580
Carboidratos (g)	249,9±81,9	247,7±77,2	0,922
Cálcio (mg)	582,5±284	599,7±305,9	0,839
Zinco (mg)	6,49±2,71	7,34±3,4	0,337
Vitamina C (mg)	96,9±77,56	126,91±113,32	0,288
Tiamina (mg)	1,58±0,65	1,52±0,56	0,725
Vitamina A (mEq retinol)	1220±2346	1044,9±1919	0,773
Fósforo (mg)	904,9±355	987,83±350,9	0,412
Selênio (mcg)	87±33,8	94,5±48,8	0,540
Potássio (mg)	1849,2±751	2030,8±682,8	0,375
Fibra (g)	16,8±7,64	18,15±6,51	0,508
Folato (mcg)	161,57±72	180,3±107,6	0,481
Vitamina E (mg)	12,57±5,77	12,42±4,65	0,919

*Teste t independente.

Tabela 4. Comparação de médias entre o primeiro e segundo recordatório alimentar de 24h em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.

Nutriente*	Diferença de médias	Desvio padrão	p valor**
Energia1 – Energia2	-1,95800	734,77846	,985
Proteína 1- Proteína2	-5,31060	34,57444	,283
Lipídios1 – Lipídios2	1,11380	28,99709	,787
Carboidratos1 – Carboidratos2	-11,59320	103,59800	,433
Zn1 – Zn2	-1,23454	6,03379	,154
Ca1 – Ca2	-78,03590	294,19021	,067
VitC1 – VitC2	-47,44810	162,47035	,044
VitA1 – VitA2	-279,81170	3777,47139	,603
Selênio 1- Selênio2	-16,15860	72,59433	,122
Fibra1- Fibra2	,86550	8,69077	,485
Folato1 – Folato2	-1,24880	139,31218	,950
VitE1 – VitE2	1,16356	10,33221	,430

*Valores obtidos do primeiro e segundo recordatório de 24h respectivamente

** *Teste t* pareado

A prevalência da inadequação de ingestão de nutrientes antioxidantes conforme evidenciado pelo recordatório alimentar, foi de 44% (n=22) para a vitamina E, 46% (n=23) para vitamina C, 54% (n=27) para vitamina A, 76% (n=38) para o zinco e 12% (n=6) para o selênio. Não houve associação entre inadequação do consumo desses nutrientes e a vigência de dor nos pacientes avaliados. Considerando a ingestão energética, esses resultados demonstraram que 50% da população apresentaram consumo inferior a 1757 kcal ou 28,7 kcal/kg, enquanto que 75% dos pacientes apresentaram consumo de proteínas superior a 59,8 gramas por dia ou 0,98g/Kg/dia. A distribuição dos nutrientes avaliados está apresentada em tercís na Tabela 5.

Entre os indivíduos que apresentaram ingestão energética abaixo do segundo tercil, a razão de prevalência para dor foi de 15,6 vezes maior (IC 95%: 1,31-186,6) em relação àqueles indivíduos que possuíam ingestão superior a este tercil. Não se evidenciou nenhuma associação entre o consumo de nutrientes antioxidantes avaliados com a variável de desfecho analisada quando ajustada por outras variáveis do modelo (gênero, etilismo, tabagismo, estado nutricional, tempo de tratamento, suplementação enzimática, consumo de energia e demais nutrientes) conforme demonstra a Tabela 6.

Tabela 5. Distribuição em tercís da ingestão de energia e nutrientes entre pacientes portadores de pancreatite crônica atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de estudo, Salvador – BA, 2010.

Nutriente	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Energia (Kcal)	1448	1757	2138
Proteína (g)	59,8	73,2	98,4
Lipídios (g)	38,9	46,79	62,26
Carboidratos (g)	176,7	247,2	309,1
Cálcio (mg)	382,5	477,3	788,5
Zinco (mg)	4,85	6,61	8,31
Vitamina C (mg)	32,3	83,07	174,1
Tiamina (mg)	1,08	1,4	1,9
Vitamina A (mEq retinol)	312,0	556,1	1086,0
Fósforo (mg)	703,6	942,7	1146,5
Selênio (mcg)	56,2	84,5	123,4
Potássio (mg)	1505,8	1918,9	2407,0
Fibra (g)	12,69	16,6	21,29
Folato (mcg)	113,3	149,4	204,2
Vitamina E (mg)	7,9	12,7	15,9

Tabela 6. Razão de prevalência das variáveis do estudo em relação a presença de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.

Variáveis	Modelo Saturado RP (IC95%)	Modelo Final RP (IC95%)
Gênero	2,88 (0,25-32,47)	
Etilismo	1,63 (0,21-4,55)	
Tabagismo	0,99 (0,21-4,55)	
Utilização enzimas	5,51 (0,35-86,2)	
Tempo de tratamento	2,8 (0,49-15,9)	
Estado Nutricional	3,3 (0,66-16,4)	2,19 (0,61-7,82)
Energia	25,1(0,86-731,5)	15,63 (1,31-186,6)
Proteínas	7,38 (0,29-184,8)	
Lipídios	1,31 (0,22-7,76)	
Carboidratos	0,11 (0,07-1,91)	0,10 (0,01-1,14)
Zinco	0,17 (0,07-4,71)	
Vitamina C	2,44 (0,40-14,7)	
Vitamina A	0,36 (0,06-2,15)	
Selênio	0,5 (0,047-5,42)	
Fibra	0,64 (0,87-4,69)	
Folato	0,59 (0,08-4,12)	
Vitamina E	0,12 (0,11-1,34)	0,27 (0,072-1,0)

RP = Razão de prevalência

IC = Intervalo de Confiança

Gênero foi codificado em 1 = feminino e 0 = masculino; Etilismo e tabagismo foram codificados como 1 = sim e 0 = não; Suplementação enzimática foi codificada em 1 = não e 0 = sim; Tempo de tratamento foi codificado em 1 < 60 meses e 0 > 60 meses; Ingestão de energia, macronutrientes, vitaminas e minerais foram codificados como 1 = valores abaixo da mediana e 0 valores acima da mediana. Estado nutricional: déficit ou excesso de peso foi classificado como exposição.

7 DISCUSSÃO

Apesar da pancreatite crônica ser uma doença sem cura, diversos trabalhos têm sido realizados na tentativa de buscar identificar intervenções que promovam à redução de danos a saúde nesses pacientes. Uma série de intervenções tais como analgesia, reposição enzimática, utilização de antioxidantes e até mesmo intervenções cirúrgicas tem sido realizadas na tentativa de melhorar a qualidade de vida, o que torna o tratamento fundamentalmente sintomático (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005).

A distribuição por gênero, no presente estudo, foi predominantemente masculina. Estudos prévios realizados por outros autores também identificaram achados semelhantes a este. Uma investigação epidemiológica realizada no México com o objetivo de identificar a incidência de pancreatite crônica demonstrou que a distribuição por gênero ocorreu em uma proporção de 24:1 homens e mulheres respectivamente (Robles-Díaz, Vargas, *et al.*, 1990). Em outra série de casos, realizada em nosso meio esta distribuição também foi predominantemente masculina. Nesse referido trabalho, 797 casos foram investigados e a prevalência do gênero masculino foi de 91,2% (Dani, Mott, *et al.*, 1990). Jupp, *et al.* (2010), recentemente publicou uma revisão sobre epidemiologia da pancreatite no mundo e observou que ainda há uma diferença marcante entre a distribuição por gênero para aqueles pacientes portadores de pancreatite crônica. A grande maioria das publicações avaliadas reportam prevalências de 73-91% para o gênero masculino.

Apesar da elevada proporção não houve diferença entre homens e mulheres quando estratificados pela presença de dor. Essa marcante distribuição por gênero pode ser explicada, em parte, pela alta proporção de homens entre alcoólatras no Brasil. Estima-se que a prevalência de alcoólatras seja de 17,1% entre a população masculina contra 5,7% na população feminina (Jupp, Fine e Johnson, 2010; Gallassi, *de*, *et al.*, 2008).

O álcool foi o principal agente etiológico da pancreatite crônica. Apesar da elevada prevalência da etiologia alcoólica, não se observaram diferenças quanto ao gênero, relato de dor e média de consumo de energia, vitaminas e minerais antioxidantes em relação a outras etiologias. Recentemente, Mullady, *et al.*, (2011),

em uma coorte prospectiva em 20 hospitais nos Estados Unidos, acompanharam 540 pacientes e identificaram o álcool como agente etiológico em 47,5% dos casos. A etiologia da pancreatite crônica também foi investigada por Lévy, et al., (2006) em 1748 pacientes sendo identificado em 84% dos participantes o abuso do álcool como causa da doença. Jupp, et al., (2010) em uma revisão de literatura sobre esse tema descreve que a prevalência da pancreatite crônica causada por álcool varia de 18,8% em países desenvolvidos da Ásia a 93% em alguns países da África e relata que na América do Sul, esta prevalência é estimada em 89,6%, próxima a prevalência encontrada no nosso estudo.

A manutenção do consumo de álcool foi similar entre os grupos que referiram dor não apresentando diferenças significantes no presente trabalho (Tabela 1). Por ser metabolizado tanto pela via oxidativa como não oxidativa gerando acetaldeído e ácidos graxos etil éster, o metabolismo do álcool pode induzir a formação de espécies reativas ao oxigênio resultando em estresse oxidativo da glândula como também ativação crônica do sistema enzimático citocromo P450, aumentando a síntese de colágeno pelas células estreladas do pâncreas e conseqüentemente a fibrinogênese, contribuindo assim para a perpetuação da dor (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Shimizu, 2008). O consumo alcoólico pode ter sido subestimado no presente trabalho, pois se entrevistou apenas os próprios pacientes, o que pode ter afetado a confiabilidade dos dados. Esse é um limitante dos trabalhos com inquéritos de consumo auto-referidos. A manutenção do etilismo seria melhor definido se houvesse entrevista concomitante de familiares, o que foi impossível metodologicamente, já que os pacientes, muitos moradores de outros municípios, compareciam às consultas sozinhos. Entretanto, como a maior parte dos pacientes já freqüenta o ambulatório de referência há algum tempo, com adesão ao tratamento, entendemos que havia suficiente grau de confiança do paciente nas equipes de saúde para o fornecimento de informações corretas.

A despeito do tratamento que os pacientes já se submetiam, a presença de dor foi um achado comum, estando presente em aproximadamente metade dos indivíduos portadores de pancreatite crônica. Achado anterior, não publicado, no mesmo ambulatório, indica a presença de dor em 85,4% dos pacientes virgens de tratamento, sendo incapacitante em 44% dos casos. Esses achados trazem para o campo de discussão não somente os aspectos clínicos da pancreatite crônica mas

também o impacto social dessa doença uma vez que a incapacidade laborativa foi frequente, afetando mais da metade da população que referiu sentir dor. Em virtude desta característica, a dor está associada ao desenvolvimento de depressão, suicídio e outros agravos psíquicos; elevando os ônus sócio-econômicos para as famílias e para a sociedade (Pitchumoni, 2000; Warshaw, Banks e Castillo, 1998).

Em uma coorte retrospectiva realizada por Ammann, et al., (1996), em 207 pacientes portadores de pancreatite alcoólica a fim de definir o padrão típico de dor, foi identificado dois padrões clínicos. O primeiro, chamado tipo A, caracterizando-se por ser de curta duração, usualmente menor que 10 dias e separado por longos períodos de ausência de dor que varia de meses a mais de um ano. O segundo, chamado tipo B, é caracterizado por prolongados períodos de dor persistente (diariamente e/ou períodos recorrentes de exacerbação da dor), podendo ocorrer dor grave em dois ou mais dias por semana nos últimos dois meses. Observamos em nosso trabalho que o tipo A, foi o de maior prevalência porém, não apresentou nenhuma associação com as variáveis estudadas. Outros relatos sobre a intensidade da dor são escassos na literatura.

De modo geral, a qualidade de vida nesses pacientes ainda é bastante prejudicada em virtude dos episódios recorrentes de dor. Shah, et al., (2010), utilizando-se de um questionário validado em um grupo de pacientes com diagnóstico clínico de pancreatite crônica em uso de terapia antioxidante em uma coorte de 68 pacientes com pancreatite crônica recebendo terapia antioxidante e 69 controles, comparou a qualidade de vida dos mesmos. Entre os seus resultados, observou-se que a utilização de analgésicos e opióides foi significativamente menor no grupo recebendo a terapia ($p < 0,01$) e o escore de qualidade de vida foi melhor no grupo antioxidante.

Devido as dificuldades metodológicas inerentes às pesquisas dietéticas, a associação de fatores dietéticos com pancreatite crônica permanece difícil de compreender. São poucos trabalhos na literatura que exploram esta relação e principalmente o manejo, centrado na alimentação, tanto para prevenção como para o tratamento. A maior parte dos estudos investiga a suplementação nutricional e não o aconselhamento dietético como potencial agente terapêutico.

Lin, et al., (2001), conduzindo um estudo do tipo caso-controle no Japão com o intuito de avaliar a associação entre o consumo de álcool e a ingestão de nutrientes em pacientes com pancreatite crônica, selecionou 91 indivíduos portadores da doença e comparou 4 controles para cada caso, de acordo com os critérios pré-estabelecidos comparando a ingestão alimentar estimada pelo Questionário de Frequência Alimentar (QFA) especialmente desenhado para aquela população. Os resultados sugeriram um possível papel da ingestão de nutrientes no desenvolvimento da pancreatite crônica mostrando uma associação negativa com o aumento da ingestão de ácidos graxos saturados e vitamina E.

O presente trabalho não evidenciou uma associação entre o consumo de antioxidantes da dieta e ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica, mostrando apenas uma associação positiva entre o consumo de energia e o estado nutricional este último, sem significância estatística. Essa ausência de significância indica que outros fatores além do consumo de nutrientes podem contribuir para esses achados, possivelmente fatores indutores de catabolismo como citocinas pró-inflamatórias. Outros estudos, que identificaram associação entre consumo de antioxidantes e melhora da dor, caracterizam-se pela utilização de dosagens elevadas de suplementação de antioxidantes, principalmente, selênio, vitamina C, α -tocoferol, β -caroteno, metionina por um período de 6 a 24 semanas (Kirk, White, *et al.*, 2006; Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009). A dosagem suplementada desses nutrientes ultrapassou algumas vezes o limite superior tolerável de ingestão (UL) como no caso do selênio em que a UL estabelecida é de 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$ e em alguns ensaios, esta dosagem foi de até 600 $\mu\text{g}/\text{dia}$, valor dez vezes superior as recomendações para indivíduos saudáveis (Institute of Medicine, 2005).

A carência de estudos na literatura que investiguem o efeito da ingestão de nutrientes antioxidantes sobre a dor dificulta a comparação dos nossos achados com outras investigações. Apesar dos mecanismos bioquímicos de ação destes nutrientes serem os mesmos, as quantidades necessárias para o desenvolvimento de uma ação terapêutica analgésica pode variar em virtude de diversos aspectos, a exemplo da persistência do tabagismo e do etilismo, que sabidamente requerem maior ação das defesas antioxidantes do organismo (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Morris-Stiff, Bowrey, *et al.*, 1999). A tentativa de isolar o tabagismo e a persistência do consumo de álcool como variáveis de confundimento, por meio da estratificação

em grupos para avaliação da associação entre consumo de antioxidantes e prevalência de dor, não mostrou resultados significantes. Talvez, como já comentado antes, a prevalência de consumo alcoólico atual e de tabagismo tenha sido subestimada nas entrevistas, pelos pacientes.

Willet, et al., (1998), defendem o conceito de que o total de energia consumida pode ser um fator de confundimento para a verdadeira mensuração do efeito de determinados nutrientes quando o consumo de energia é associado com a doença mas não é fator causal da mesma, uma vez que a variação no consumo energético produz variação na ingestão de nutrientes específicos. Partindo deste pressuposto, o ajustamento pelo consumo de energia no modelo de regressão logística final evidenciou que apesar de nenhum nutriente antioxidante associar-se com a presença de dor, o consumo energético esteve associado. Este achado pode ser, em parte, devido ao fato de que a baixa ingestão energética está associada ao baixo consumo de outros nutrientes que ainda não foram investigados nesta população contribuindo para a manutenção da dor. Outra hipótese, mais provável, é que a própria vigência de dor seja um fator limitante para a ingestão energética. Se for assim, o consumo de antioxidantes de forma natural nos alimentos, pode ser limitado pela dor, exigindo para uma abordagem terapêutica a suplementação específica de nutrientes antioxidantes.

Os achados do presente estudo demonstram que aproximadamente um quarto da população de pacientes com pancreatite crônica avaliados, encontra-se com algum grau de desnutrição segundo o IMC. Contudo quando realizada estratificação pela ocorrência de dor nenhuma associação foi identificada. Meier et al., (2006) sugere que a desnutrição provavelmente correlaciona-se com complicações e impacto negativo sobre a pancreatite crônica todavia, não há estudos específicos que investiguem esta questão. Midha, et al., (2008), buscando investigar a relação entre desnutrição e pancreatite crônica idiopática, avaliou 120 pacientes identificando a desnutrição como um achado comum em 45,8% dos participantes. O autor atribui esta elevada prevalência de desnutridos a presença de diabetes, alto consumo de calorias de origem protéica e a presença de pseudocisto diminuindo a ingestão de nutrientes devido a dor sendo portanto, a desnutrição, uma consequência da doença.

A menor prevalência de desnutrição observada em nosso estudo pode ser justificada pelo acompanhamento clínico que estes pacientes já recebem. Como se trata de um grupo de pacientes que já é acompanhado em um centro de referência, com acesso garantido à suplementação enzimática, esses resultados indicam o êxito na abordagem terapêutica promovida pela equipe multiprofissional. Cabe ressaltar que, no passado, a perda ponderal foi queixa referida por 85% dos pacientes, no mesmo ambulatório, e é monitorada a cada consulta como parte do protocolo de acompanhamento terapêutico.

Contudo, para aqueles indivíduos que ainda encontram-se desnutridos, pode haver uma contribuição da desnutrição para uma menor resposta das defesas antioxidantes promovida, entre outras causas, pela diminuição da ingestão. Diversos estudos tem reportado que o paciente portador de pancreatite crônica possui menor capacidade antioxidante devido a diversos fatores entre eles a baixa ingestão de nutrientes devido a dor e alcoolismo, baixa absorção de vitaminas lipossolúveis devido a insuficiência exócrina e o aumento da exposição a xenobióticos levando a um aumento do consumo de antioxidantes (Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009; Verlaan, J, *et al.*, 2006; Morris-Stiff, Bowrey, *et al.*, 1999). Apesar de não termos avaliado a capacidade antioxidante de nossos pacientes os achados referentes a adequação do consumo de alguns nutrientes antioxidantes são preocupantes. A alta prevalência de inadequação da ingestão de nutrientes antioxidantes encontrada pode contribuir para a manutenção da dor e a retro-alimentação de um ciclo vicioso composto pela dor a qual induz uma diminuição da ingestão de nutrientes diminuindo a capacidade antioxidante que por sua vez favorece o estresse oxidativo o qual é promotor da fibrinogênese propiciando um meio favorável à recorrência de dor.

A ausência de associação evidenciada por este estudo não apresenta-se, em ultima análise, como uma verdade absoluta, devido a diferença da metodologia escolhida em relação àqueles trabalhos que identificaram associação. O desenho metodológico deste trabalho, esteve centrado no consumo de nutrientes antioxidantes provenientes da alimentação. Por ser dependente da informação obtida dos pacientes, a memória dos mesmos pode ter sido um importante viés do estudo, subestimando ou superestimando o consumo alimentar ou ainda deixando de relatar episódios de dor de menor intensidade. A inexistência de um método que possa estimar a ingestão alimentar sem erros, sem dúvida, contribui para que

nossos resultados sejam analisados com cautela. Uma outra limitação, é a ausência de um marcador bioquímico o qual poderia contribuir para atestar a qualidade da metodologia utilizada na aferição da ingestão e que não foi utilizado devido a problemas operacionais e de custos.

8 CONCLUSÕES

Nas condições da presente pesquisa em que foram analisadas a ingestão de nutrientes antioxidantes e sua relação com a ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica podemos concluir que:

1 – A dor continua a ser prevalente entre pacientes com PC em regime de tratamento com suplementação enzimática, embora com menor intensidade e com menos incapacitação para o trabalho. O padrão de dor dos pacientes portadores de pancreatite crônica acompanhados regularmente no ambulatório de pâncreas do Hospital Universitário Professor Edgar Santos é predominantemente caracterizado como intermitente.

2 – Apesar da relação entre estado nutricional e evolução da pancreatite crônica não ser conhecida, a ocorrência de dor não foi diferente entre indivíduos bem nutridos comparado aos outros indivíduos que apresentavam alteração do estado nutricional denotando a falta de associação entre essas variáveis, entre pacientes já em vigência de tratamento de reposição enzimática;

3 – O consumo de antioxidantes provenientes da alimentação não pareceu atuar como mecanismo profilático ou protetor para a ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica quando ajustado pelo consumo total de energia, carboidratos e estado nutricional;

4 – O consumo espontâneo de antioxidantes naturais da dieta encontra-se preocupantemente baixo entre pacientes com PC. Considerando o papel do estresse oxidativo na patogênese da doença, isso indica a necessidade de uma abordagem terapêutica nutricional específica, no provimento de antioxidantes a esses pacientes.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que a dor pode ser fator limitante à ingestão de antioxidantes naturais, os achados desse estudo podem indicar a necessidade de suplementação de antioxidantes, na orientação terapêutica nutricional.

Julgamos que serão importantes novos trabalhos sobre o tema, utilizando marcadores biológicos objetivos do consumo de antioxidantes, para superar as limitações metodológicas resultantes do emprego dos recordatórios alimentares.

REFERÊNCIAS

- AMMANN, R. W.; HEITZ, P. U.; KLÖPPEL, G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. **Gastroenterology**, v. 111, n. 1, p. 224-231, 1996.
- BEATON, G. H. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr**, v. 59, n. 1 Suppl, p. 253S--261S, 1994.
- BEATON, G. H.; BUREMA, J.; RITENBAUGH, C. Errors in the interpretation of dietary assessments. **Am J Clin Nutr**, v. 65, n. 4 Suppl, p. 1100S--1107S, 1997.
- BHARDWAJ, P. et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 136, n. 1, p. 149--159.e2, 2009.
- BIRÓ, G. et al. Selection of methodology to assess food intake. **Eur J Clin Nutr**, v. 56 Suppl 2, p. S25--S32, 2002.
- BORUM, M. et al. Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus. **Gastroenterology**, v. 104, n. 2, p. 613-615, 1993.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações em Saúde., 2011. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 1 fevereiro 2011.
- BRESSAN, J. **Dietpro5 - tecnologia para nutrição**. [S.l.]: Agromídia Software (CD-rom), 2007.
- BROWN, D. Do food frequency questionnaires have too many limitations? **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 10, p. 1541-1542, 2006.
- CHAUHAN, S.; FORSMARK, C. E. Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 3, p. 323-335, 2010. Chronic Pancreatitis.
- COHN, J.; BORNSTEIN, J.; JOWELL, P. Cystic fibrosis mutations and genetic predisposition to idiopathic chronic pancreatitis. **Medical Clinics of North America**, v. 84, n. 3, p. 621+, 2000.
- DANI, R. et al. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. **Pancreas**, v. 5, n. 4, p. 474-478, 1990.
- DODD, K. W. et al. Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. **J Am Diet Assoc**, v. 106, n. 10, p. 1640-1650, 2006.
- DUGGAN, S. et al. Nutrition Treatment of Deficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 25, n. 4, p. 362-370, 2010.

- FREEDMAN, S. D. et al. Etiology and pathogenesis of chronic pancreatitis in adults. **Uptodate v.18.3**, 2011.
- FRULLONI, L. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. **Dig Liver Dis**, v. 42 Suppl 6, p. S381--S406, 2010.
- GACHAGO, C.; DRAGANOV, P. V. Pain management in chronic pancreatitis. **World J Gastroenterol**, v. 14, n. 20, p. 3137-3148, 2008.
- GALLASSI, A. D. et al. Custos dos problemas causados pelo abuso do álcool. **Rev. psiquiatr. clín. [online]**, v. 35, p. 25-30, 2008.
- GIGER, U.; STANGA, Z.; DELEGGE, M. H. Management of chronic pancreatitis. **Nutr Clin Pract**, v. 19, n. 1, p. 37-49, 2004.
- GULLO, L. Alcohol and chronic pancreatitis: leading or secondary etiopathogenetic role? **JOP**, v. 6, n. 1 Suppl, p. 68-72, 2005.
- HOFFMANN, K. et al. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. **Eur J Clin Nutr**, v. 56 Suppl 2, p. S53--S62, 2002.
- INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate**. National Academic Press. Washington, D.C., p. 1357. 2005.
- JUPP, J.; FINE, D.; JOHNSON, C. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 24, n. 3, p. 219-231, 2010.
- KHOKHAR, A. S.; SEIDNER, D. L. The pathophysiology of pancreatitis. **Nutr Clin Pract**, v. 19, n. 1, p. 5-15, 2004.
- KIRK, G. R. et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. **J Gastrointest Surg**, v. 10, n. 4, p. 499-503, 2006.
- LEHMAN, G. A.; SHERMAN, S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance, and management alternatives. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, v. 5, n. 1, p. 145-170, 1995.
- LEUNG, P. S.; CHAN, Y. C. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. **Antioxid Redox Signal**, v. 11, n. 1, p. 135-165, 2009.
- LÉVY, P. et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 30, n. 6-7, p. 838-844, 2006.
- LIN, Y. et al. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 9, p. 2622-2627, 2001.
- MARGETTS, B. M.; NELSON, M. **Design Concepts in Nutritional Epidemiology**. 2. ed. [S.l.]: [s.n.], 1997. 450 p.
- MASAMUNE, A. et al. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 11 Suppl, p. S48--S54, 2009.

- MCCARROLL, J. A. et al. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 79-89, 2006.
- MEIER, R. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. **Clin Nutr**, v. 25, n. 2, p. 275-284, 2006.
- MEIER, R. F.; BEGLINGER, C. Nutrition in pancreatic diseases. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 20, n. 3, p. 507-529, 2006.
- MIDHA, S. et al. Cause and effect relationship of malnutrition with idiopathic chronic pancreatitis: Prospective case-control study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 9, p. 1378-1383, 2008.
- MILNEROWICZ, H.; JABLONOWSKA, M.; BIZON, A. Change of zinc, copper, and metallothionein concentrations and the copper-zinc superoxide dismutase activity in patients with pancreatitis. **Pancreas**, v. 38, n. 6, p. 681-688, 2009.
- MOHSENI, S. S. et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 36, p. 4481-4490, 2009.
- MONTEIRO, J. P. et al. **Consumo alimentar. Visualizando porções**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 80 p.
- MORRIS-STIFF, G. J. et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 8, p. 2135-2140, 1999.
- MULLADY, D. K. et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 77-84, 2011.
- OLLBERDING, N. J.; WOLF, R. L.; CONTENTO, I. Food label use and its relation to dietary intake among US adults. **J Am Diet Assoc**, v. 110, n. 8, p. 1233-1237, 2010.
- ORGANIZATION, W. H. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. **Report of a WHO Expert Committee.**, p. 439, 1995.
- PEZZILLI, R. et al. Quality of life in chronic pancreatitis. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 39, p. 6249-6251, 2006.
- PEZZILLI, R.; FANTINI, L. Antioxidants and Pain Control in Patients with Chronic Pancreatitis: A Never-Ending Story. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 37, n. 1, p. 3-6, 2007.
- PITCHUMONI, C. S. Pathogenesis and management of pain in chronic pancreatitis. **World J Gastroenterol**, v. 6, n. 4, p. 490-496, 2000.
- RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging**, v. 2, n. 2, p. 219-236, 2007.
- ROBLES-DÍAZ, G. et al. Chronic pancreatitis in Mexico City. **Pancreas**, v. 5, n. 4, p. 479-483, 1990.

SAJEWICZ, W.; MILNEROWICZ, S.; NABZDYK, S. Blood plasma antioxidant defense in patients with pancreatitis. **Pancreas**, v. 32, n. 2, p. 139-144, 2006.

SARLES, H. et al. Pancreatic lesions and modifications of pancreatic juice in tropical chronic pancreatitis (tropical calcific diabetes). **Dig Dis Sci**, v. 39, n. 6, p. 1337-1344, 1994.

SCOLAPIO, J. S.; MALHI-CHOWLA, N.; UKLEJA, A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 28, n. 3, p. 695-707, 1999.

SEIFRIED, H. E. et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. **J Nutr Biochem**, v. 18, n. 9, p. 567-579, 2007.

SHAH, N. S. et al. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 32, p. 4066-4071, 2010.

SHIMIZU, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. **J Gastroenterol**, v. 43, n. 11, p. 823-832, 2008.

SIKKENS, E. C. M. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 3, p. 337-347, 2010. Chronic Pancreatitis.

SOSENHEIMER, M. J. et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSG). **Am J Gastroenterol**, v. 92, n. 7, p. 1113-1116, 1997.

TALUKDAR, R.; TANDON, R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 23, n. 1, p. 34-41, 2008.

TANDON, R. K. et al. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 4, p. 508-518, 2002.

TARNASKY, P. R. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. **Am J Gastroenterol**, v. 92, n. 7, p. 1125-1129, 1997.

TATTERSALL, S. J. N.; APTE, M. V.; WILSON, J. S. A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. **Intern Med J**, v. 38, n. 7, p. 592-598, 2008.

THOMPSON, F. E.; BYERS, T. Dietary assessment resource manual. **J Nutr**, v. 124, n. 11 Suppl, p. 2245S--2317S, 1994.

TOSKES, P. et al. **Abordagem ao paciente com doença pancreática. Harrison medicina interna**. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, v. II, 2006. 1983-1987 p.

UDEN, S. et al. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 6, n. 2, p. 229-240, 1992.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VAQUERO-RAYA, E. C.; MOLERO-RICHARD, X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica?

Gastroenterología y Hepatología, v. 28, n. 8, p. 473-484, 2005.

VERLAAN, M. et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 35, p. 5705-5710, 2006.

WARSHAW, A. L.; BANKS, P. A.; CASTILLO, C. F.-D. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis.

Gastroenterology, v. 115, n. 3, p. 763-764, 1998.

WELLS, R. G.; CRAWFORD, J. M. Pancreatic stellate cells: The new stars of chronic pancreatitis? **Gastroenterology**, v. 115, n. 2, p. 491-493, 1998.

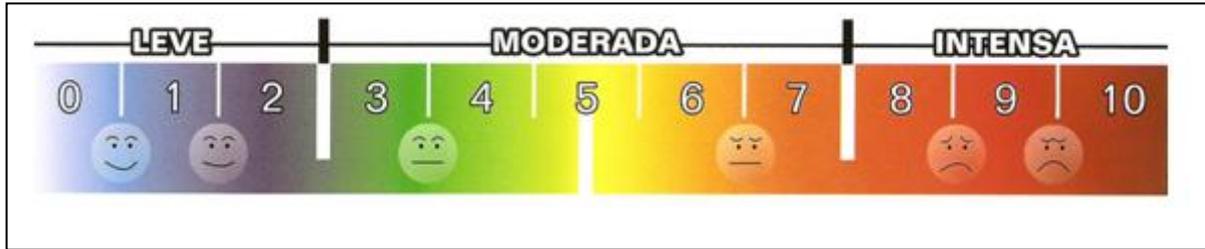
WILLET, W. C. **Nutritional Epidemiology**. 2a. ed. New York: Oxford University Press, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. World Health Organization. Geneva, p. 439. 1995.

YADAV, D.; PITCHUMONI, C. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 36, n. 1, p. 54-62, 2003.

APÊNDICES

28 - Qual a intensidade da dor utilizando a escala abaixo? _____



Avaliação Dietética - Recordatório Alimentar de 24 Horas

NOME: _____

DATA: __/__/__

Refeição/ Horário	Alimentos / preparações	Quantidades (medidas caseiras)
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do adulto participante: _____

As informações contidas neste documento têm o objetivo de firmar por escrito, mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que se submeterá, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. **Título do trabalho:** Consumo de antioxidantes e recorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica. **Objetivo:** Verificar a associação entre consumo de alimentos fontes de antioxidantes e episódios de dor em pacientes com pancreatite crônica

3. **Justificativa:** Escolheu-se esta população, devido ausência de dados consistentes sobre o consumo de antioxidantes provenientes de alimentos in natura e melhora do quadro clínico do mesmo. Espera-se que o presente estudo possa contribuir com a obtenção de informações relativas tanto a condição de consumo de antioxidantes e qualidade de vida quanto ao estado nutricional dos participantes, além de poder contribuir para a construção do conhecimento e de novas ações terapêuticas de assistência para este grupo.

5. **Procedimentos realizados no estudo:** O estudo será desenvolvido através de dados obtidos com a realização dos seguintes procedimentos: questionário de frequência alimentar; medidas corporais como peso e altura além de uma coleta de sangue para a determinação de micronutrientes (vitamina C, vitamina E e Beta-caroteno).

6. **Desconforto ou risco:** Nenhum tipo de risco é esperado neste tipo de pesquisa, pois será realizada dentro das normas de segurança, ou seja, usando material descartável e coletas por pessoal qualificado. Os métodos que serão utilizados são indolores e não geram desconforto ao participante. O sangue dos pacientes será coletado apenas uma única vez.

7. **Benefícios do estudo:** O participante será beneficiado com informações sobre a condição nutricional e orientação nutricional, além de ser informado sobre como evitar eventuais problemas futuros relacionados à nutrição e ao seu diagnóstico atual. Contribuir com a comunidade científica que, atualmente, dispõe de poucos estudos de coletividade referentes ao consumo de antioxidantes de fontes de alimentos in natura e melhora da qualidade de vida dos pacientes portadores de pancreatite crônica. Além disto, poderá contribuir na formulação apropriada de novos protocolos para assistência dos mesmos.

8. **Informações:** Os pesquisadores assumem o compromisso de fornecer informações atualizadas obtidas durante o estudo, ainda que estas possam afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. Os resultados obtidos na pesquisa serão utilizados somente para fins de publicações científicas e/ ou cursos, palestras e aulas.

9. **Aspecto legal:** Este projeto foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, atendendo às resoluções 196/96, 251/97 e 292/99 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde – Brasília – DF.

10. **Garantia de sigilo:** A participação do voluntário neste estudo é confidencial e nenhum nome será divulgado em qualquer tipo de publicação. Todas as informações coletadas só serão utilizadas para fins científicos.

11. **Retirada do consentimento:** A participação neste estudo é voluntária, podendo o participante retirar-se a qualquer momento e por qualquer razão, sem alguma penalidade. No entanto, pedimos que caso deseje retirar-se do estudo entre em contato com os pesquisadores pessoalmente ou por telefone (71-9996-5775, Natanael Moura (Nutricionista)).

Consentimento pós-informação: Eu, _____, certifico que tendo lido as informações acima e estando suficientemente esclarecido (a) de todos os itens propostos, estou de pleno acordo com os dados a serem coletados, podendo os mesmos serem utilizados para a realização da pesquisa.

Salvador, ____ de _____ de 2010

RG: _____

Assinatura: _____

ANEXO

Anexo 1: Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: CONSUMO DE ANTIOXIDANTES E RECORRÊNCIA DE DOR EM PACIENTES COM PANCREATITE CRÔNICA.

Pesquisador Responsável : NATANAEL MOURA TEIXEIRA DE JESUS.

Data da Versão 15/03/2010

Cadastro 19/10

Data do Parecer 15/06/2010

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

Avaliar a associação entre consumo de alimentos fontes de antioxidantes e episódios de dor em pacientes com pancreatite crônica.

Sumário do Projeto

Trata-se de um estudo do tipo transversal, abrangendo indivíduos portadores de pancreatite acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de abril a agosto do corrente. Serão incluídos no estudo todos pacientes com diagnóstico de pancreatite de ambos os sexos com idade superior a 18 anos acompanhados neste Centro.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 100 Na Instituição 100
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crêterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	ABRIL/10
Data de término prevista	MARÇO/11
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Parte II – Outras produções científicas

ARTIGO 1 - CONSUMO DE ANTIOXIDANTES DA DIETA NÃO SE ASSOCIA A OCORRÊNCIA DE DOR EM PACIENTES COM PANCREATITE CRÔNICA

CONSUMPTION OF ANTIOXIDANTS ASSOCIATION OF DIET IS NOT THE OCCURRENCE OF PAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

A dor é um achado comum na pancreatite crônica (PC). Seu tratamento é basicamente voltado para redução da sintomatologia e o emprego da suplementação de antioxidantes tem se mostrado promissor. **Objetivo:** Verificar a associação entre consumo de alimentos fonte de antioxidantes e a ocorrência de dor em pacientes com PC. **Metodologia:** Estudo transversal, censitário, com pacientes portadores de PC acompanhados em um ambulatório de referência na cidade de Salvador – BA, entre julho e novembro de 2010. Pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados regularmente no referido centro foram incluídos. Os dados foram coletados por meio de questionários e a aferição da percepção da intensidade da dor foi realizada utilizando-se a escala visual numérica – EVN de dor. O consumo de nutrientes foi avaliado pela análise do recordatório alimentar de 24 horas, aplicados em dois dias não consecutivos. Para tabulação dos dados utilizou-se o programa estatístico SPSS 13 para Windows sendo utilizados os testes estatísticos Qui-Quadrado, teste t e teste t pareado para amostras dependentes. Utilizou-se o teste de regressão logística para estimar as razões de prevalência (RP) entre a presença de dor e as demais variáveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – HUPES, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96. **Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 87 pacientes, contudo apenas 57 preencheram os critérios de inclusão e destes 7 foram excluídos na análise final devido ao não comparecimento para realização do segundo recordatório alimentar. A distribuição do gênero foi predominantemente masculina representando 82,5% (n=47) com média de idade de 49 ± 12 anos. O consumo ativo de álcool e tabagismo foi relatado em 17,5% (n=10) e 43,6% (n=24) dos entrevistados respectivamente sendo a etiologia alcoólica a principal causa da pancreatite. O tempo de tratamento da doença foi de até 4 anos para a metade dos entrevistados. Enzima pancreática esteve presente no tratamento clínico de 84,2% (n=48%) dos pacientes e a prevalência de dor foi de 49,1% (n=28) dos indivíduos, sendo referida como contínua em 36% (n=10) e nos demais caracterizada como intermitente. A prevalência da inadequação de ingestão de nutrientes antioxidantes foi de 44% (n=22) para a vitamina E, 46% (n=23) para vitamina C, 54% (n=27) para vitamina A, 76% (n=38) para o zinco e 12% (n=6) para o selênio. Não houve associação entre inadequação do consumo desses nutrientes e a vigência de dor nos pacientes avaliados. A ingestão energética abaixo da mediana apresentou uma RP para a dor de 15,6 vezes maior (IC 95%: 1,31-186,6) do que entre aqueles indivíduos que possuíam ingestão superior. **Conclusão:** Não há associação para a ingestão de antioxidantes e dor, contudo o aumento do consumo energético parece ser protetor o aparecimento da mesma.

Descritores: pancreatite crônica, antioxidantes, radicais livres, consumo alimentar, recordatório de 24h.

ABSTRACT

Pain is a common finding in chronic pancreatitis (CP). The treatment is basically aimed at reducing symptoms and the use of antioxidant supplementation has shown promise. Objective: To investigate the association between consumption of foods rich in antioxidants and the occurrence of pain with CP. Methodology: Cross-sectional study with 57 patients with CP followed at a reference health center in the city of Salvador-Bahia, between July and November 2010. Patients of both sexes aged over 18 years, regularly followed in this Center were included. Data were collected through questionnaires and measuring the perception of pain intensity was performed using a visual numeric scale – VNS of pain. The nutrient intake was assessed by analysis of the 24-hour food recall applied to two non-consecutive days. Data were tabulated using the SPSS 13 for Windows being used the Chi-square, t test and paired t test for dependent samples. A logistic regression model was used to estimate prevalence ratios (PR) between the presence of pain and other variables. The study was approved by the research ethics committee of University Hospital Professor Edgard Santos – HUPES, as the resolution of the National Health Council (CNS) 196/96. Results: 87 patients were eligible for this study, but only 57 met the inclusion criteria, and 7 were excluded in the final analysis due to non-attendance for completion of the second dietary recall. The gender distribution was predominantly male representing 82,5% (n=47) with mean age 49 ± 12 years. The active consumption of alcohol and smoking was reported in 17,5% (n=10) and 43,6% (n=24) of respondents respectively being the main cause alcoholic etiology of pancreatitis. The duration of the treatment of the disease was up to 04 years for the half of the respondents. Pancreatic disease was present in the clinical treatment of 84,2% (n=48) of the patients and the prevalence of pain was 49,1% (n=28) of the individuals reported as solid in 36% (n=10) and the other characterized as intermittent. The prevalence of inadequate intake of antioxidant nutrients was 44% (n=22) for vitamin E, 46% (n=23) for vitamin C, 54% (n=27) for vitamin A, 76% (n=38) for zinc and 12% (n=6) for selenium. There was no association between inadequate intake of these nutrients and the duration of pain in patients. Energy intake below the median showed a PR for the pain of 15,6 times greater (95% CI: 1.31 to 186.6) than among those individuals who had higher intake. Conclusion: There is no association to the intake of antioxidants and pain, yet the increase of energy consumption seems to be backing of the appearance thereof.

Keywords: chronic pancreatitis, antioxidants, free radicals, dietary intake, 24-hour recall

INTRODUÇÃO

A pancreatite crônica se caracteriza por ser um processo inflamatório descrito por fibrose e atrofia acinar e clinicamente por dor abdominal, diabetes e má digestão (Tattersall, Apte e Wilson, 2008). A etiologia da pancreatite crônica é diversa, tendo como causa o consumo alcoólico crônico, hipertrigliceridemia entre outras, porém os mecanismos fisiopatológicos pelos quais essas afecções desencadeiam a inflamação do pâncreas ainda não foram totalmente identificados. Na Inglaterra a incidência estimada é de 5,4/100.000 habitantes por ano; nos EUA é de 79,8/100.000 habitantes por ano (Toskes, Greenberger, *et al.*, 2006). No Brasil, apenas no ano de 2010, ocorreram 22.872 mil internações por pancreatite e outras doenças do pâncreas, o que representa aproximadamente 2% do total de internações por doenças do aparelho digestivo ocorridas no referido ano (Brasil. Ministério da Saúde, 2011).

Antioxidantes por sua vez, são definidos como qualquer molécula capaz de estabilizar ou desativar radicais livres antes que estes ataquem as células. Nos humanos, há dois complexos sistemas antioxidantes, enzimáticos e não enzimáticos, os quais trabalham em sinergismo e em combinação com outros sistemas orgânicos de defesa contra radicais livres (Rahman, 2007).

A relação entre radicais oxidantes e pancreatite é bem conhecida, com participação do estresse oxidativo na patogênese e desenvolvimento da pancreatite crônica (Sajewicz, Milnerowicz e Nabzdyk, 2006). Apesar do estudo das substâncias antioxidantes terem início no final do século XIX, apenas recentemente foram desenvolvidas diversas pesquisas sobre os benefícios da utilização desses compostos no controle da dor em pacientes portadores de pancreatite crônica (Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005; Kirk, White, *et al.*, 2006; Mohseni, Vahidi, *et al.*, 2009; Seifried, Anderson, *et al.*, 2007). Evidências atuais apontam benefícios para utilização dos nutrientes antioxidantes nesta doença possibilitando ao paciente melhora da qualidade de vida (Shah, Makin, *et al.*, 2010).

Apesar do vasto conhecimento acumulado no decorrer do tempo sobre este assunto, o consumo de alimentos *in natura*, fontes de antioxidantes, e seus

possíveis benefícios na pancreatite crônica foram pouco estudados. Assim, diante dos avanços científicos a respeito do tema pretende-se investigar neste trabalho associação entre a ingestão de antioxidantes, e ocorrência de dor em pacientes com pancreatite crônica.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo transversal, censitário, abrangendo indivíduos portadores de pancreatite crônica acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de julho a novembro de 2010. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, acompanhados regularmente no referido Centro, com diagnóstico clínico de pancreatite crônica. O diagnóstico foi estabelecido por meio de exames de imagem compatíveis com presença de calcificações, dilatação e tortuosidade do Wirsung ou perda de ductos secundários. Exigiu-se ainda a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para todos aqueles que concordaram em participar depois da apresentação dos objetivos da pesquisa. Foram excluídos pacientes portadores de pancreatite crônica que sofreram alguma terapia endoscópica ou intervenção cirúrgica; portadores de doença hepática ou insuficiência renal; que tivessem como complicação da pancreatite crônica pseudocisto, obstrução de ducto biliar ou câncer pancreático; grávidas e lactentes e aqueles que fizessem uso de opióides para o tratamento da dor. Aqueles indivíduos que não completaram todas as etapas, foram excluídos da análise final. Para a coleta dos dados utilizou-se um questionário estruturado para obtenção das características demográficas e socioeconômicas dos participantes. Aspectos dos hábitos de vida tais como tabagismo e etilismo, e características clínicas como tempo de tratamento, presença de co-morbidades, suplementação enzimática foram investigados a fim de ajustar a associação entre dor e consumo de antioxidantes por estas variáveis no modelo de regressão logística. Para avaliação da variável principal, a dor, utilizou-se um questionário com finalidade de caracterizar o padrão de dor em contínua ou com períodos de remissão. A aferição da percepção da intensidade da dor foi feita utilizando-se a escala visual numérica – EVN de dor. A

escala é composta de uma marcação de zero a dez sendo zero a classificação de ausência de dor, 2 a 3 caracterizado como dor leve; 4 a 7 dor moderada e 8 a 10 caracterizada como uma dor intensa. O estado nutricional foi avaliado pelo Índice de Massa Corporal (IMC) obtido pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m). Para a classificação do estado nutricional dos adultos, utilizaram-se os pontos de corte propostos pela World Health Organization (1995), e para os idosos a classificação do IMC preconizada por Lipschitz (1994).

O consumo de nutrientes foi avaliado pela análise do registro alimentar de 24 horas, aplicados por indivíduos treinados em dois dias não consecutivos sendo um dia do fim de semana. A fim de reduzir o erro na obtenção dos dados utilizou-se a técnica de passagens múltiplas a qual consiste em estimular o indivíduo a recordar os alimentos consumidos no dia anterior, em três fases distintas: listagem rápida, descrição detalhada e revisão. Ao final, uma série de indagações a respeito de alimentos que são usualmente omitidos em inquéritos recordatórios de 24h foi realizada. Objetivando aumentar a confiabilidade da informação coletada, utilizou-se de um álbum fotográfico com foto de utensílios (copo, caneca, prato e talheres) em vários tamanhos e desenho de alimentos em três dimensões (pequena, media e grande) (Monteiro, Pfrimer, *et al.*, 2007).

O cálculo da ingestão diária foi realizado com o auxílio do *Software de Nutrição Dietpro 5.1i®*, no qual foram inseridas as respectivas quantidades de alimentos consumidos e ao final obtidos os valores de consumo de antioxidantes para cada recordatório. A prevalência de ingestão inadequada de vitaminas e minerais antioxidantes dentro do grupo foi avaliada por comparação com os valores da necessidade média estimada – (*Estimated average requirement/EAR*). A ingestão de energia, macronutrientes, fibras, vitaminas e minerais foi distribuída em tercils considerando-se fator de risco para exposição principal valores abaixo do segundo tercil para entrada no modelo de regressão logística.

A presença de dor foi definida como variável resposta. As outras variáveis, gênero, etilismo, tabagismo, tempo de doença, estado nutricional, ingestão de energia, macronutrientes, fibras, vitaminas (A, E, C e ácido fólico) além de minerais (zinco e selênio) antioxidantes (variáveis independentes) foram incluídas no modelo de regressão logística. As variáveis contínuas foram dicotomizadas conforme os

valores do segundo tercil, classificando como exposição aqueles valores abaixo deste ponto de corte. O estado nutricional também foi dicotomizado; qualquer alteração (déficit ou excesso de peso) foi classificada como exposição.

Os dados foram tabulados no programa estatístico SPSS 13 para Windows, já licenciado pelo Programa de Pós-graduação em Alimentos Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Bahia. Análises descritivas incluíram proporções e intervalo de confiança de 95% para variáveis categóricas e médias e desvios padrão para variáveis contínuas. Para a associação entre as variáveis foram utilizados os testes paramétricos sempre que for possível (Qui-Quadrado para as variáveis categóricas). Para verificar diferenças de médias utilizou-se o teste t para amostras independentes e o teste t pareado para amostras dependentes. A associação entre o consumo de antioxidantes com episódios de dor e outras variáveis categóricas foi avaliada por meio do teste de regressão logística com modelo saturado com as variáveis já apresentadas. A modelagem foi efetuada utilizando-se o método de backward condicional adotando-se para o passo a passo de entrada e saída do modelo um erro α de 5%. As razões de prevalência (RP) foram estimadas considerando um Intervalo de Confiança de 95% com base no valor do exponencial de β . O estudo proposto envolveu seres humanos e foi submetido ao comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (cadastro 19/10) tendo sido aprovado, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96.

RESULTADOS

No período de coleta 87 pacientes foram elegíveis para o estudo, contudo apenas 57 preencheram os critérios de inclusão e destes 7 foram excluídos na análise final devido ao não comparecimento para realização do segundo recordatório alimentar conforme mostra a Figura 1.

A distribuição do gênero foi predominantemente masculina representando 82,5% (n=47) do total dos indivíduos avaliados com média de idade de 49 ± 12 anos.

A grande maioria, 59% (n=33), apresentavam-se afastados das atividades de trabalho em decorrência da doença.

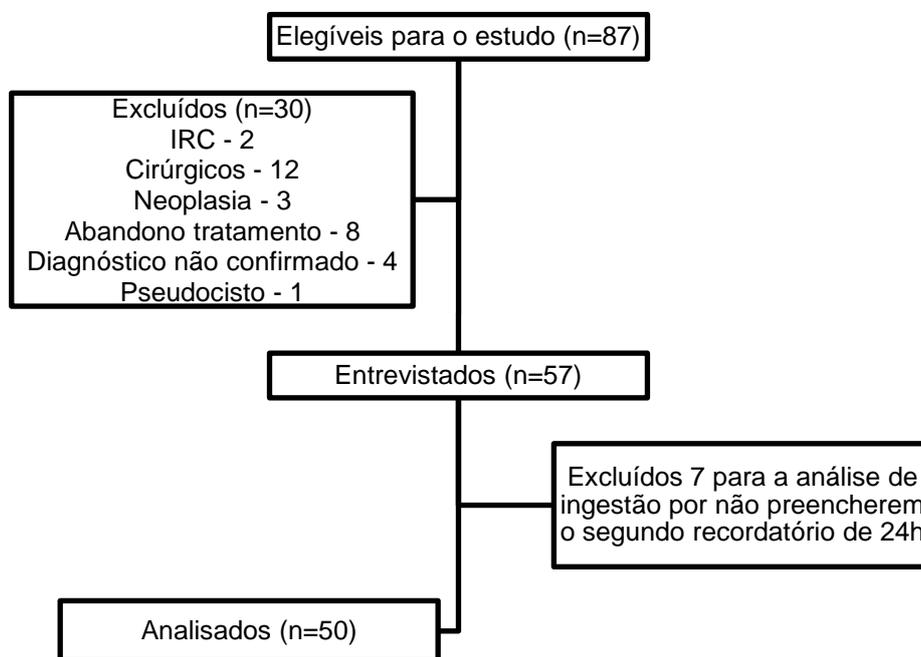


Figura 1. Diagrama de identificação de pacientes elegíveis para o estudo de pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.

A renda pessoal foi igual ou inferior a um salário mínimo em 28% (n=16) dos casos. Em relação ao nível de escolaridade, 10% (n=6) dos entrevistados não apresentavam nenhum nível de instrução e apenas 7% (n=4) possuíam nível superior. O consumo ativo (atual) de álcool foi relatado em 17,5% (n=10) dos indivíduos, apresentando média de ingestão semanal de $132 \pm 96,3$ gramas, enquanto que a mediana de abstinência alcoólica foi de 24 meses.

O tabagismo (atual) esteve presente em 43,6% (n=24) dos entrevistados, com média de consumo de $13,7 \pm 10,7$ cigarros por dia. A etiologia alcoólica foi a principal causa da pancreatite em 66,7% (n=38) dos indivíduos, seguida por causas idiopáticas em 17,5% (n=10). Observou-se que o tempo de tratamento da doença foi de até 4 anos para a metade dos entrevistados e a ausência de co-morbidades foi verificada em 31,6% (n=18) da população. Entre aqueles que apresentaram alguma co-morbidade, Diabetes melito e Hipertensão Arterial foram as de maiores prevalências com 51% (n=29) e 30% (n=17) respectivamente. A utilização de enzimas pancreáticas esteve presente no tratamento clínico de 84,2 (n=48%) dos

pacientes. A Tabela 1 descreve esses achados estratificando-os pela presença de dor.

A prevalência de dor foi de 49,1% (n=28) dos indivíduos, sendo referida como contínua em 35,7% (n=10) e nos demais caracterizada como sendo intermitente. A dor ainda foi descrita em 64,3% (n=18) como capaz de impossibilitar parcialmente ou totalmente a realização das atividades rotineiras do indivíduo. A intensidade da mesma, avaliada pela Escala Visual Numérica – EVN foi descrita como intensa em 35,7% (n=10), moderada em 53,6% (n=15) e de leve intensidade em 10,7% (n=3) dos casos.

Tabela 1. Caracterização demográfica, econômica e clínica de pacientes portadores de pancreatite crônica (n=57) estratificada pela presença da dor, Salvador – Bahia, 2010.

	Dor		p valor
	Não (n=29)	Sim (n=28)	
Gênero			
Masculino	25	22	0,504 ^c
Feminino	4	6	
Idade	48,9±12,6	48,4±11,6	0,885 ^d
Local de residência			
Capital e região metropolitana	23	18	0,210 ^c
Interior	6	10	
Escolaridade			
Analfabeto	2	4	0,367 ^c
Algum nível de instrução	27	24	
Renda			
Menor que 1 SM ^a	8	8	0,934 ^c
Maior que 1 SM ^a	21	20	
Etilismo			
Sim	5	5	1 ^c
Não	24	23	
Ingestão semanal de álcool (g)	169±106	81,6±65,3	0,269 ^d
Tabagismo	15	12	1 ^c
Etiologia			
Alcoólica	21	17	0,536 ^c
Outras	8	11	
Tempo de tratamento da doença (meses)^b	72	48	0,746 ^d
Estado Nutricional segundo IMC			
Déficit ponderal	5	9	
Eutrófico	15	14	1 ^c
Excesso de peso	9	5	
Presença de co-morbididades	27	23	
Diabetes Mellitus	14	11	0,160 ^c
Hipertensão Arterial	11	3	
Suplementação enzimática			
Sim	23	25	0,470 ^c
Não	6	3	

a =SM- salário mínimo; b =mediana; c = Qui-quadrado de Pearson; d = Teste T de Studet

O estado nutricional esteve adequado em 50,9% (n=29) dos pacientes, e curiosamente, o excesso de peso e o déficit ponderal apresentaram proporção idêntica de 24,6% (n=14) da população.

Dos 57 participantes 7 não retornaram para o preenchimento do segundo recordatório de 24 horas e, portanto, para as análises da ingestão de nutrientes e sua associação com dor, esses casos foram excluídos. Os pacientes excluídos não diferiram em relação à idade, tempo de doença e queixa de dor em relação aos demais pacientes conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos pacientes excluídos do estudo devido ao não preenchimento do segundo recordatório de 24 horas, Salvador – BA, 2010.

	População (n=50)	Excluídos (n=7)	<i>p</i> valor
Idade (anos)	48,7±11,8	48,43±14,2	0,95*
Tempo de doença (meses)	72,9±66,4	98,0±80,9	0,40*
Dor			
Presente	23	5	0,253**
Ausente	27	2	
Gênero			
Masculino	41	6	1**
Feminino	9	1	

*teste T de Student

** Qui-quadrado de Pearson

Após análise dos recordatórios alimentares verificou-se que a média de ingestão de energia e nutrientes antioxidantes nos dois grupos de pacientes, com e sem queixa de dor, não diferiram entre si. Observou-se ainda que a ingestão de nutrientes não foram diferentes entre o primeiro e segundo recordatório com exceção da vitamina C conforme pode ser visualizado na Tabela 3.

A prevalência da inadequação de ingestão de nutrientes antioxidantes conforme evidenciado pelo recordatório alimentar, foi de 44% (n=22) para a vitamina E, 46% (n=23) para vitamina C, 54% (n=27) para vitamina A, 76% (n=38) para o zinco e 12% (n=6) para o selênio. Não houve associação entre inadequação do consumo desses nutrientes e a vigência de dor nos pacientes avaliados. Considerando a ingestão energética, esses resultados demonstraram que 50% da população apresentaram consumo inferior a 1757 kcal ou 28,7 kcal/kg, enquanto que 75% dos pacientes apresentaram consumo de proteínas superior a 59,8 gramas

por dia ou 0,98g/Kg/dia. A distribuição dos nutrientes avaliados está apresentada em tercís na Tabela 4.

Tabela 3. Descrição da ingestão média de nutrientes em pacientes portadores de pancreatite crônica estratificada pela presença de dor. Salvador – Bahia, 2010.

Nutriente	Dor		p valor
	Sim Ingestão média	Não Ingestão média	
Energia (Kcal)	1765 ±502	1836±563	0,644
Proteína (g)	73,7±23,7	80,9±26,5	0,320
Lipídios (g)	51,3±21,9	54,6±20,16	0,580
Carboidratos (g)	249,9±81,9	247,7±77,2	0,922
Cálcio (mg)	582,5±284	599,7±305,9	0,839
Zinco (mg)	6,49±2,71	7,34±3,4	0,337
Vitamina C (mg)	96,9±77,56	126,91±113,32	0,288
Tiamina (mg)	1,58±0,65	1,52±0,56	0,725
Vitamina A (mEq retinol)	1220±2346	1044,9±1919	0,773
Fósforo (mg)	904,9±355	987,83±350,9	0,412
Selênio (mcg)	87±33,8	94,5±48,8	0,540
Potássio (mg)	1849,2±751	2030,8±682,8	0,375
Fibra (g)	16,8±7,64	18,15±6,51	0,508
Folato (mcg)	161,57±72	180,3±107,6	0,481
Vitamina E (mg)	12,57±5,77	12,42±4,65	0,919

Tabela 4. Distribuição em tercís da ingestão de energia e nutrientes entre pacientes portadores de pancreatite crônica atendidos no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) no período de estudo, Salvador – BA. 2010.

Nutriente	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Energia (Kcal)	1448	1757	2138
Proteína (g)	59,8	73,2	98,4
Lipídios (g)	38,9	46,79	62,26
Carboidratos (g)	176,7	247,2	309,1
Cálcio (mg)	382,5	477,3	788,5
Zinco (mg)	4,85	6,61	8,31
Vitamina C (mg)	32,3	83,07	174,1
Tiamina (mg)	1,08	1,4	1,9
Vitamina A (mEq retinol)	312,0	556,1	1086,0
Fósforo (mg)	703,6	942,7	1146,5
Selênio (mcg)	56,2	84,5	123,4
Potássio (mg)	1505,8	1918,9	2407,0
Fibra (g)	12,69	16,6	21,29
Folato (mcg)	113,3	149,4	204,2
Vitamina E (mg)	7,9	12,7	15,9

Entre os indivíduos que apresentaram ingestão energética abaixo do segundo tercil, a razão de prevalência de dor foi de 15,6 vezes maior (IC 95%: 1,31-186,6) do que entre aqueles indivíduos que possuíam ingestão superior a este tercil. Não se evidenciou nenhuma associação entre o consumo de nutrientes antioxidantes

avaliados com a variável de desfecho analisada quando ajustada por outras variáveis do modelo (gênero, etilismo, tabagismo, estado nutricional, tempo de tratamento, suplementação enzimática, consumo de energia e demais nutrientes) conforme demonstra a Tabela 5.

Tabela 5. Razão de prevalência das variáveis do estudo em relação a presença de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica, Salvador – BA, 2010.

Variáveis	Modelo Saturado RP (IC95%)	Modelo Final RP (IC95%)
Gênero	2,88 (0,25-32,47)	
Etilismo	1,63 (0,21-4,55)	
Tabagismo	0,99 (0,21-4,55)	
Utilização enzimas	5,51 (0,35-86,2)	
Tempo de tratamento	2,8 (0,49-15,9)	
Estado Nutricional	3,3 (0,66-16,4)	2,19 (0,61-7,82)
Energia	25,1(0,86-731,5)	15,63 (1,31-186,6)
Proteínas	7,38 (0,29-184,8)	
Lipídios	1,31 (0,22-7,76)	
Carboidratos	0,11 (0,07-1,91)	0,10 (0,01-1,14)
Zinco	0,17 (0,07-4,71)	
Vitamina C	2,44 (0,40-14,7)	
Vitamina A	0,36 (0,06-2,15)	
Selênio	0,5 (0,047-5,42)	
Fibra	0,64 (0,87-4,69)	
Folato	0,59 (0,08-4,12)	
Vitamina E	0,12 (0,11-1,34)	0,27 (0,072-1,0)

RP = Razão de prevalência; IC = Intervalo de Confiança; Gênero foi codificado em 1 = feminino e 0 = masculino; Etilismo e tabagismo foram codificados como 1 = sim e 0 = não; Suplementação enzimática foi codificada em 1 = não e 0 = sim; Tempo de tratamento foi codificado em 1 < 60 meses e 0 > 60 meses; Ingestão de energia, macronutrientes, vitaminas e minerais foram codificados como 1 = valores abaixo da mediana e 0 valores acima da mediana.

DISCUSSÃO

Apesar da pancreatite crônica ser uma doença sem cura, diversos trabalhos têm sido realizados na tentativa de buscar identificar intervenções que promovam à redução de danos a saúde nesses pacientes. Uma série de intervenções tais como analgesia, reposição enzimática, utilização de antioxidantes e até mesmo intervenções cirúrgicas tem sido realizadas na tentativa de melhorar a qualidade de vida, o que torna o tratamento fundamentalmente sintomático (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Vaquero-Raya e Molero-Richard, 2005).

A distribuição por gênero, no presente estudo, foi predominantemente masculina. Estudos prévios realizados por outros autores também identificaram achados semelhantes a este. Uma investigação epidemiológica realizada no México

com o objetivo de identificar a incidência de pancreatite crônica demonstrou que a distribuição por gênero ocorreu em uma proporção de 24:1 homens e mulheres respectivamente (Robles-Díaz, Vargas, *et al.*, 1990). Em outra série de casos, realizada em nosso meio esta distribuição também foi predominantemente masculina. Nesse referido trabalho, 797 casos foram investigados e a prevalência do gênero masculino foi de 91,2% (Dani, Mott, *et al.*, 1990). Jupp, *et al.* (2010), recentemente publicou uma revisão sobre epidemiologia da pancreatite no mundo e observou que ainda há uma diferença marcante entre a distribuição por gênero para aqueles pacientes portadores de pancreatite crônica. A grande maioria das publicações avaliadas reportam prevalências de 73-91% para o gênero masculino.

Apesar da elevada proporção não houve diferença entre homens e mulheres quando estratificados pela presença de dor. Essa marcante distribuição por gênero pode ser explicada, em parte, pela alta proporção de homens entre alcoólatras no Brasil. Estima-se que a prevalência de alcoólatras seja de 17,1% entre a população masculina contra 5,7% na população feminina (Jupp, Fine e Johnson, 2010; Gallassi, *et al.*, 2008).

O álcool foi o principal agente etiológico da pancreatite crônica. Apesar da elevada prevalência da etiologia alcoólica, não se observaram diferenças quanto ao gênero, relato de dor e média de consumo de energia, vitaminas e minerais antioxidantes em relação a outras etiologias. Recentemente, Mullady, *et al.*, (2011), em uma coorte prospectiva em 20 hospitais nos Estados Unidos, acompanharam 540 pacientes e identificaram o álcool como agente etiológico em 47,5% dos casos. A etiologia da pancreatite crônica também foi investigada por Lévy, *et al.*, (2006) em 1748 pacientes sendo identificado em 84% dos participantes o abuso do álcool como causa da doença. Jupp, *et al.*, (2010) em uma revisão de literatura sobre esse tema descreve que a prevalência da pancreatite crônica causada por álcool varia de 18,8% em países desenvolvidos da Ásia a 93% em alguns países da África e relata que na América do Sul, esta prevalência é estimada em 89,6%, próxima a prevalência encontrada no nosso estudo.

A manutenção do consumo de álcool foi similar entre os grupos que referiram dor não apresentando diferenças significantes no presente trabalho (Tabela 1). Por ser metabolizado tanto pela via oxidativa como não oxidativa gerando acetaldeído e

ácidos graxos etil éster, o metabolismo do álcool pode induzir a formação de espécies reativas ao oxigênio resultando em estresse oxidativo da glândula como também ativação crônica do sistema enzimático citocromo P450, aumentando a síntese de colágeno pelas células estreladas do pâncreas e conseqüentemente a fibrinogênese, contribuindo assim para a perpetuação da dor (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Shimizu, 2008). O consumo alcoólico pode ter sido subestimado no presente trabalho, pois se entrevistou apenas os próprios pacientes, o que pode ter afetado a confiabilidade dos dados. Esse é um limitante dos trabalhos com inquéritos de consumo auto-referidos. A manutenção do etilismo seria melhor definido se houvesse entrevista concomitante de familiares, o que foi impossível metodologicamente, já que os pacientes, muitos moradores de outros municípios, compareciam às consultas sozinhos. Entretanto, como a maior parte dos pacientes já freqüenta o ambulatório de referência há algum tempo, com adesão ao tratamento, entendemos que havia suficiente grau de confiança do paciente nas equipes de saúde para o fornecimento de informações corretas.

A despeito do tratamento que os pacientes já se submetiam, a presença de dor foi um achado comum, estando presente em aproximadamente metade dos indivíduos portadores de pancreatite crônica. Achado anterior, não publicado, no mesmo ambulatório, indica a presença de dor em 85,4% dos pacientes virgens de tratamento, sendo incapacitante em 44% dos casos. Esses achados trazem para o campo de discussão não somente os aspectos clínicos da pancreatite crônica mas também o impacto social dessa doença uma vez que a incapacidade laborativa foi frequente, afetando mais da metade da população que referiu sentir dor. Em virtude desta característica, a dor está associada ao desenvolvimento de depressão, suicídio e outros agravos psíquicos; elevando os ônus sócio-econômicos para as famílias e para a sociedade (Pitchumoni, 2000; Warshaw, Banks e Castillo, 1998).

Em uma coorte retrospectiva realizada por Ammann, et al., (1996), em 207 pacientes portadores de pancreatite alcoólica a fim de definir o padrão típico de dor, foi identificado dois padrões clínicos. O primeiro, chamado tipo A, caracterizando-se por ser de curta duração, usualmente menor que 10 dias e separado por longos períodos de ausência de dor que varia de meses a mais de um ano. O segundo, chamado tipo B, é caracterizado por prolongados períodos de dor persistente (diariamente e/ou períodos recorrentes de exacerbação da dor), podendo ocorrer dor

grave em dois ou mais dias por semana nos últimos dois meses. Observamos em nosso trabalho que o tipo A, foi o de maior prevalência porém, não apresentou nenhuma associação com as variáveis estudadas. Outros relatos sobre a intensidade da dor são escassos na literatura.

De modo geral, a qualidade de vida nesses pacientes ainda é bastante prejudicada em virtude dos episódios recorrentes de dor. Shah, et al., (2010), utilizando-se de um questionário validado em um grupo de pacientes com diagnóstico clínico de pancreatite crônica em uso de terapia antioxidante em uma coorte de 68 pacientes com pancreatite crônica recebendo terapia antioxidante e 69 controles, comparou a qualidade de vida dos mesmos. Entre os seus resultados, observou-se que a utilização de analgésicos e opióides foi significativamente menor no grupo recebendo a terapia ($p < 0,01$) e o escore de qualidade de vida foi melhor no grupo antioxidante.

Devido as dificuldades metodológicas inerentes às pesquisas dietéticas, a associação de fatores dietéticos com pancreatite crônica permanece difícil de compreender. São poucos trabalhos na literatura que exploram esta relação e principalmente o manejo, centrado na alimentação, tanto para prevenção como para o tratamento. A maior parte dos estudos investiga a suplementação nutricional e não o aconselhamento dietético como potencial agente terapêutico.

Lin, et al., (2001), conduzindo um estudo do tipo caso-controle no Japão com o intuito de avaliar a associação entre o consumo de álcool e a ingestão de nutrientes em pacientes com pancreatite crônica, selecionou 91 indivíduos portadores da doença e comparou 4 controles para cada caso, de acordo com os critérios pré-estabelecidos comparando a ingestão alimentar estimada pelo Questionário de Frequência Alimentar (QFA) especialmente desenhado para aquela população. Os resultados sugeriram um possível papel da ingestão de nutrientes no desenvolvimento da pancreatite crônica mostrando uma associação negativa com o aumento da ingestão de ácidos graxos saturados e vitamina E.

O presente trabalho não evidenciou uma associação entre o consumo de antioxidantes da dieta e ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica, mostrando apenas uma associação positiva entre o consumo de energia e o estado nutricional este último, sem significância estatística. Essa ausência de

significância indica que outros fatores além do consumo de nutrientes podem contribuir para esses achados, possivelmente fatores indutores de catabolismo como citocinas pró-inflamatórias. Outros estudos, que identificaram associação entre consumo de antioxidantes e melhora da dor, caracterizam-se pela utilização de dosagens elevadas de suplementação de antioxidantes, principalmente, selênio, vitamina C, α -tocoferol, β -caroteno, metionina por um período de 6 a 24 semanas (Kirk, White, *et al.*, 2006; Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009). A dosagem suplementada desses nutrientes ultrapassou algumas vezes o limite superior tolerável de ingestão (UL) como no caso do selênio em que a UL estabelecida é de 400 μ g/dia e em alguns ensaios, esta dosagem foi de até 600 μ g/dia, valor dez vezes superior as recomendações para indivíduos saudáveis (Institute of Medicine, 2005).

A carência de estudos na literatura que investiguem o efeito da ingestão de nutrientes antioxidantes sobre a dor dificulta a comparação dos nossos achados com outras investigações. Apesar dos mecanismos bioquímicos de ação destes nutrientes serem os mesmos, as quantidades necessárias para o desenvolvimento de uma ação terapêutica analgésica pode variar em virtude de diversos aspectos, a exemplo da persistência do tabagismo e do etilismo, que sabidamente requerem maior ação das defesas antioxidantes do organismo (Tattersall, Apte e Wilson, 2008; Morris-Stiff, Bowrey, *et al.*, 1999). A tentativa de isolar o tabagismo e a persistência do consumo de álcool como variáveis de confundimento, por meio da estratificação em grupos para avaliação da associação entre consumo de antioxidantes e prevalência de dor, não mostrou resultados significantes. Talvez, como já comentado antes, a prevalência de consumo alcoólico atual e de tabagismo tenha sido subestimada nas entrevistas, pelos pacientes.

Willet, *et al.*, (1998), defendem o conceito de que o total de energia consumida pode ser um fator de confundimento para a verdadeira mensuração do efeito de determinados nutrientes quando o consumo de energia é associado com a doença mas não é fator causal da mesma, uma vez que a variação no consumo energético produz variação na ingestão de nutrientes específicos. Partindo deste pressuposto, o ajustamento pelo consumo de energia no modelo de regressão logística final evidenciou que apesar de nenhum nutriente antioxidante associar-se com a presença de dor, o consumo energético esteve associado. Este achado pode ser, em parte, devido ao fato de que a baixa ingestão energética está associada ao

baixo consumo de outros nutrientes que ainda não foram investigados nesta população contribuindo para a manutenção da dor. Outra hipótese, mais provável, é que a própria vigência de dor seja um fator limitante para a ingestão energética. Se for assim, o consumo de antioxidantes de forma natural nos alimentos, pode ser limitado pela dor, exigindo para uma abordagem terapêutica a suplementação específica de nutrientes antioxidantes.

Os achados do presente estudo demonstram que aproximadamente um quarto da população de pacientes com pancreatite crônica avaliados, encontra-se com algum grau de desnutrição segundo o IMC. Contudo quando realizada estratificação pela ocorrência de dor nenhuma associação foi identificada. Meier et al., (2006) sugere que a desnutrição provavelmente correlaciona-se com complicações e impacto negativo sobre a pancreatite crônica todavia, não há estudos específicos que investiguem esta questão. Midha, et al., (2008), buscando investigar a relação entre desnutrição e pancreatite crônica idiopática, avaliou 120 pacientes identificando a desnutrição como um achado comum em 45,8% dos participantes. O autor atribui esta elevada prevalência de desnutridos a presença de diabetes, alto consumo de calorias de origem protéica e a presença de pseudocisto diminuindo a ingestão de nutrientes devido a dor sendo portanto, a desnutrição, uma consequência da doença.

A menor prevalência de desnutrição observada em nosso estudo pode ser justificada pelo acompanhamento clínico que estes pacientes já recebem. Como se trata de um grupo de pacientes que já é acompanhado em um centro de referência, com acesso garantido à suplementação enzimática, esses resultados indicam o êxito na abordagem terapêutica promovida pela equipe multiprofissional. Cabe ressaltar que, no passado, a perda ponderal foi queixa referida por 85% dos pacientes, no mesmo ambulatório, e é monitorada a cada consulta como parte do protocolo de acompanhamento terapêutico.

Contudo, para aqueles indivíduos que ainda encontram-se desnutridos, pode haver uma contribuição da desnutrição para uma menor resposta das defesas antioxidantes promovida, entre outras causas, pela diminuição da ingestão. Diversos estudos tem reportado que o paciente portador de pancreatite crônica possui menor capacidade antioxidante devido a diversos fatores entre eles a baixa ingestão de

nutrientes devido a dor e alcoolismo, baixa absorção de vitaminas lipossolúveis devido a insuficiência exócrina e o aumento da exposição a xenobióticos levando a um aumento do consumo de antioxidantes (Bhardwaj, Garg, *et al.*, 2009; Verlaan, J, *et al.*, 2006; Morris-Stiff, Bowrey, *et al.*, 1999). Apesar de não termos avaliado a capacidade antioxidante de nossos pacientes os achados referentes a adequação do consumo de alguns nutrientes antioxidantes são preocupantes. A alta prevalência de inadequação da ingestão de nutrientes antioxidantes encontrada pode contribuir para a manutenção da dor e a retro-alimentação de um ciclo vicioso composto pela dor a qual induz uma diminuição da ingestão de nutrientes diminuindo a capacidade antioxidante que por sua vez favorece o estresse oxidativo o qual é promotor da fibrinogênese propiciando um meio favorável à recorrência de dor.

A ausência de associação evidenciada por este estudo não apresenta-se, em ultima análise, como uma verdade absoluta, devido a diferença da metodologia escolhida em relação àqueles trabalhos que identificaram associação. O desenho metodológico deste trabalho, esteve centrado no consumo de nutrientes antioxidantes provenientes da alimentação. Por ser dependente da informação obtida dos pacientes, a memória dos mesmos pode ter sido um importante viés do estudo, subestimando ou superestimando o consumo alimentar ou ainda deixando de relatar episódios de dor de menor intensidade. A inexistência de um método que possa estimar a ingestão alimentar sem erros, sem dúvida, contribui para que nossos resultados sejam analisados com cautela. Uma outra limitação, é a ausência de um marcador bioquímico o qual poderia contribuir para atestar a qualidade da metodologia utilizada na aferição da ingestão e que não foi utilizado devido a problemas operacionais e de custos.

CONCLUSÃO

Através do estudo sobre a ingestão de nutrientes antioxidantes e sua relação com a ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica pode-se concluir que, em nossa população, o padrão de dor é predominantemente caracterizado como intermitente. Além disso, o consumo de antioxidantes não

parece atuar como mecanismo profilático ou protetor para a ocorrência de dor em pacientes portadores de pancreatite crônica quando ajustado pelo consumo total de energia, carboidratos e estado nutricional. Entretanto, a ingestão adequada de energia apresenta-se como fator protetor para o aparecimento da dor nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- AMMANN, R. W.; HEITZ, P. U.; KLÖPPEL, G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. **Gastroenterology**, v. 111, n. 1, p. 224-231, 1996.
- BHARDWAJ, P. et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 136, n. 1, p. 149-159.e2, 2009.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações em Saúde., 2011. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 1 fevereiro 2011.
- DANI, R. et al. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. **Pancreas**, v. 5, n. 4, p. 474-478, 1990.
- GALLASSI, A. D. et al. Custos dos problemas causados pelo abuso do álcool. **Rev. psiquiatr. clín. [online]**, v. 35, p. 25-30, 2008.
- JUPP, J.; FINE, D.; JOHNSON, C. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 24, n. 3, p. 219-231, 2010.
- KIRK, G. R. et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. **J Gastrointest Surg**, v. 10, n. 4, p. 499-503, 2006.
- LÉVY, P. et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 30, n. 6-7, p. 838-844, 2006.
- LIN, Y. et al. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 9, p. 2622-2627, 2001.
- LIPSCHITZ, D.A Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, 21, v.1. 55-67. 1994.
- MEIER, R. F.; BEGLINGER, C. Nutrition in pancreatic diseases. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 20, n. 3, p. 507-529, 2006.
- MIDHA, S. et al. Cause and effect relationship of malnutrition with idiopathic chronic pancreatitis: Prospective case-control study. **Journal of Gastroenterology and**
- MOHSENI, S. S. et al. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 36, p. 4481-4490, 2009.
- MONTEIRO, J. P. et al. **Consumo alimentar. Visualizando porções**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 80 p.
- MORRIS-STIFF, G. J. et al. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 8, p. 2135-2140, 1999.

MULLADY, D. K. et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 77-84, 2011.

PITCHUMONI, C. S. Pathogenesis and management of pain in chronic pancreatitis. **World J Gastroenterol**, v. 6, n. 4, p. 490-496, 2000.

RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging**, v. 2, n. 2, p. 219-236, 2007.

ROBLES-DÍAZ, G. et al. Chronic pancreatitis in Mexico City. **Pancreas**, v. 5, n. 4, p. 479-483, 1990.

SAJEWICZ, W.; MILNEROWICZ, S.; NABZDYK, S. Blood plasma antioxidant defense in patients with pancreatitis. **Pancreas**, v. 32, n. 2, p. 139-144, 2006.

SEIFRIED, H. E. et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. **J Nutr Biochem**, v. 18, n. 9, p. 567-579, 2007.

SHAH, N. S. et al. Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 32, p. 4066-4071, 2010.

SHIMIZU, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. **J Gastroenterol**, v. 43, n. 11, p. 823-832, 2008.

TATTERSALL, S. J. N.; APTE, M. V.; WILSON, J. S. A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. **Intern Med J**, v. 38, n. 7, p. 592-598, 2008.

TOSKES, P. et al. **Abordagem ao paciente com doença pancreática. Harrison medicina interna**. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, v. II, 2006. 1983-1987 p.

VAQUERO-RAYA, E. C.; MOLERO-RICHARD, X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? **Gastroenterología y Hepatología**, v. 28, n. 8, p. 473-484, 2005.

VERLAAN, M. et al. Assessment of oxidative stress in chronic pancreatitis patients. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 35, p. 5705-5710, 2006.

WARSHAW, A. L.; BANKS, P. A.; CASTILLO, C. F.-D. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 115, n. 3, p. 763-764, 1998.

WILLET, W. C. **Nutritional Epidemiology**. 2a. ed. New York: Oxford University Press, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. World Health Organization. Geneva, p. 439. 1995.

ARTIGO 2 - UTILIZAÇÃO DE ANTIOXIDANTES NA PANCREATITE CRÔNICA

USE OF ANTIOXIDANTS IN CHRONIC PANCREATITIS

Natanael Moura Teixeira de JESUS*

Jorge Carvalho GUEDES

Universidade Federal da Bahia, Escola de Nutrição, Departamento de Ciências da Nutrição. Av. Araújo Pinho, 32, Canela, 40110-150, Salvador, BA, Brasil. Correspondência para: NATANAEL MOURA . *E-mail*: <natanael_moura@yahoo.com.br>.

Mestrando, Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde. Salvador, BA, Brasil.

A pancreatite crônica é uma doença crônica, de alta morbidade e mortalidade, caracterizando-se por ser um processo necro-inflamatório descrito por fibrose e atrofia acinar, irreversível e associada a produção de espécies reativas ao oxigênio. **Objetivo:** Revisar de modo sistemático e sumarizar os potenciais benefícios da terapia antioxidante na pancreatite crônica. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados *Pubmed/Medline, Scopus, Web of Science, Lilacs e Scielo*, dos artigos publicados no período compreendido entre 1990 e 2009. Adotou-se como critérios para inclusão dos artigos, estudos controlados, randomizados, com utilização de placebo ou não, realizados em humanos, adultos, de ambos os sexos e que tinham como desfecho clínico o alívio da dor. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se o score Jadad. **Resultados:** Foram encontrados 25 artigos relevantes sobre o tema, porém apenas três preencheram todos os critérios de inclusão. O tempo de intervenção dos estudos variou de seis a vinte e quatro semanas. Os antioxidantes utilizados foram selênio, vitamina C, α -tocoferol, β -caroteno, metionina, curcumina e piperina. A melhora da dor foi um achado comum em dois dos estudos. **Conclusão:** Os estudos existentes a respeito deste tema sugerem que a terapia antioxidante na pancreatite crônica é viável e parece promover a melhora da dor naqueles pacientes portadores de pancreatite crônica.

Descritores: antioxidantes, pancreatite crônica, terapia e estresse oxidativo.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a chronic disease with high morbidity and mortality, characterized by being a necro-inflammatory process described pathologically by fibrosis and acinar atrophy, irreversible and associated with the production of reactive oxygen species. Objective: To review systematically and to summarize the potential benefits of antioxidant therapy in chronic pancreatitis. Methods: We conducted a systematic review in Pubmed / Medline, Scopus, Web of Science, Lilacs and Scielo, for articles published between 1990 and 2009. We dopted as a criteria for inclusion of articles of randomized controlled trials, using placebo or not, done in humans, adults of both sexes who had the clinical outcome as pain relief. Trial quality was assessed using the Jadad score. Results: We found 25 relevant articles on the subject, but only three met all inclusion criteria. The intervention time of the studies ranged from six to twenty-four weeks. The antioxidants used were selenium, vitaminC, α -tocopherol, β -carotene, methionine, curcumin and piperine. The improvement of pain was a common finding in two studies. Conclusion: The existing studies on this topic suggest that the antioxidant therapy in chronic pancreatitis is feasible and seems to promote the improvement of pain in those patients with chronic pancreatitis.

Keywords: antioxidants, chronic pancreatitis, therapy and oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A pancreatite crônica se caracteriza por ser um processo necro-inflamatório descrito por fibrose e atrofia acinar irreversível, e clinicamente, por dor abdominal, diabetes e má digestão, estando associada com significante morbidade e mortalidade (Tattersall, et al., 2008; Durgaprasad et al., 2005). A etiologia da pancreatite crônica é diversa, a exemplo de cálculos biliares, alcoolismo, hipertrigliceridemia entre outras, porém os mecanismos fisiopatológicos pelos quais essas afecções desencadeiam inflamação do pâncreas ainda não foram totalmente identificados. Na Inglaterra a incidência estimada é de 5,4/100.000 habitantes por ano; nos EUA é de 79,8/100.000 habitantes por ano (Toskes, et al. 2006). No Brasil, apenas no ano de 2008, o número de internações por pancreatite e outras doenças do pâncreas foi de 22.769 mil, o que representa aproximadamente 28% do total de internações por doenças do aparelho digestivo ocorridas no referido ano (Ministério da Saúde, 2010).

O estudo da utilização de antioxidante e sua interface com a doença pancreática crônica advêm de longa data, a partir do final do século XIX (Seifried et al. 2007). De modo abrangente, antioxidantes são definidos como um grupo heterogêneo de substâncias que presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe significativamente a oxidação deste substrato de maneira eficaz (Sies, 1995). Estes compostos são divididos em dois grandes grupos: antioxidantes enzimáticos tais como as selenoproteínas, glutathione peroxidase, tioredoxina reductase, metaloproteínas, super-óxido dismutase; e os antioxidantes não enzimáticos: compostos sulfidrilos, ácido ascórbico, tocoferóis, carotenos, polifenóis e selênio.

Evidências clínicas sugerem que a patogênese de ambas as pancreatites, agudas e crônicas, podem estar associadas com o stress oxidativo independentemente da etiologia da doença pancreática (Mohseni et al., 2009). O controle rigoroso da produção de espécies reativas ao oxigênio (ERO's) é necessário a fim evitar o aumento da fibrose e atrofia pancreática. Quando em níveis normais, estas ERO's induzem um remodelamento da matriz celular e regeneração pancreática, contudo altos níveis de ERO's promovem uma perpetuação da células

estreladas do pâncreas com persistência do infiltrado inflamatório levando a fibrose e atrofia acinar (Seifried et al., 2007).

Um provável efeito benéfico da utilização de antioxidantes na pancreatite crônica se baseia no fato de que a interação e controle das espécies reativas ao oxigênio (ROS) induzem uma função celular normal com particular atenção aos sinais de transdução, apoptose e regulação da função e resposta imune (Seifried et al. 2007).

Alguns estudos têm sido desenvolvidos a fim de avaliar a associação entre a utilização dos compostos antioxidantes e a diminuição de recorrência de dor em pacientes com doença pancreática (Mohseni et al., 2009; Vaquero-Raya et al., 2005). Contudo, ainda não há consenso definido sobre os benefícios da terapia antioxidantes neste grupo de pacientes.

Nosso objetivo é revisar de modo sistemático e sumarizar os potenciais benefícios da terapia antioxidante na pancreatite crônica.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática nas bases de dados *Pubmed/Medline*, *Scopus*, *Web of Science*, *Lilacs* e *Sielo*, dos artigos publicados no período compreendido entre 1990 e 2009. A estratégia de busca utilizada foi composta pelas seguintes palavras-chave: *antioxidants*, *chronic pancreatitis*, *therapy* e *oxidative stress*. Adotou-se como critérios para inclusão dos artigos, estudos controlados, randomizados, com utilização de placebo ou não, realizados em humanos, adultos, de ambos os sexos e que tinham como desfecho clínico o alívio da dor. Foram incluídas publicações em inglês e português, com dados primários realizados em pacientes hospitalizados ou atendidos em ambulatórios, disponibilizados no portal de periódicos da CAPES.

Para avaliar a qualidade dos estudos, empregou-se o score Jadad, previamente validado como um instrumento para avaliar ensaios clínicos, o qual é baseado na apropriada randomização, cegamento e descrição de perdas e

exclusões do estudo (Moher et al. 1995). A descrição deste escore foi realizada adotando-se: (1) quando randomizado (sim = 1, não = 0); (2) quando a randomização foi descrita apropriadamente (sim = 1, não = 0); (3) duplo-cegamento: (sim = 1, não = 0); (4) descrição apropriada do processo de duplo-cegamento: (sim = 1, não = 0); (5) quando as perdas e exclusões foram descritas (sim = 1, não = 0). A qualidade do score variou de 0 a 5 pontos. Adotou-se como score de baixa qualidade valores ≤ 2 pontos e como de alta qualidade valores superiores a 3 pontos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de artigos, segundo a estratégia estabelecida, resultou em 25 artigos relevantes, porém apenas 8 foram elegíveis para o estudo, sendo três na base PubMed/Medline, três da base de dados Web of Science, dois na base de dados Scopus e, nenhum nas bases LILACS e Scielo. Não houve artigos redigidos na língua portuguesa. Deste total, três estiveram repetidos em mais de uma base de dados. Dois artigos foram excluídos após leitura dos mesmos. Um por não avaliar o alívio da dor após suplementação (Uden et al., 1992) e outro por não se tratar de um experimento clínico randomizado (Barnerjee et al., 2001).

Todos os artigos avaliados foram de alta qualidade metodológica conforme proposto por Moher et al., (1995). O tempo de intervenção dos estudos variou de seis a vinte e quatro semanas. No total, participaram do estudo 197 pacientes. Os principais antioxidantes utilizados foram selênio, vitamina C, α -tocoferol, β -caroteno, metionina, curcumina e piperina. A melhora da dor foi um achado comum e significativo, ocorrendo em dois dos três artigos elegíveis. Demais características dos estudos seguem descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Ensaios clínicos controlados sobre antioxidantes em pacientes com pancreatite crônica.

Estudo/Ref.	Suplementação	Desenho do estudo	Score Jadad	Tempo de intervenção	Participantes	Principais resultados
Bhardwaj et al., 2009	Selênio (600µg); Beta-caroteno (900IU); Vitamina C(0,54g); Vit. E (270UI), Metionina (2g).	Randomizado, duplo-cego; placebo controlado	5	24 semanas	141 pacientes sendo 56 placebos; 71 intervenções	Média de diferença no número de dias sem dor: 4.15 (IC 95%: 2.07- 6.23) Redução do número de analgésico oral: 2.86 (IC 95%: 1.39 - 4.33)
Kirk et al., 2006	75 ug selênio; 3mg betacaroteno; 47 mg acetato de α-tocoferol; 150 mg de vit C, e 400 mg metiotina;	Randomizado, duplo cego, placebo controlado do tipo cross over	4	20 semanas	36 participantes * Estudo do tipo cross over	Melhora da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 em 6 dos 9 itens avaliados. Melhora da dor (p<0.05)
Durgaprasad et al., 2005	500mg de curcumina e 5mg de piperina	Randomizado; cego; placebo controlado	3	6 semanas	20 pacientes	Aumento dos níveis de glutathione. Não houve melhora da dor.

COMBINAÇÃO DE ANTIOXIDANTES (SELÊNIO, VITAMINA C, α-TOCOFEROL, β-CAROTENO, METIONINA)

A combinação dos antioxidantes selênio, vitamina C, α-tocoferol, β-caroteno, metionina esteve presente em 2 dos três ensaios clínicos. Em ambos, houve melhora da dor e o menor tempo de acompanhamento foi de 20 semanas. Os dois estudos apresentaram concentrações elevadas após o período de intervenção e índices laboratoriais de marcadores de estresse oxidativo como peroxidação lipídica, atividade de radicais livres e capacidade total antioxidante do sangue foram melhorados após o período de consumo de antioxidantes. Dois pacientes relataram náusea e gosto desagradável na boca com a utilização desta terapia (Kirk et al.,2006; Bhardwaj et al., 2009)

CURCUMINA

A curcumina é um composto polifenólico encontrado no açafrão da Índia

(*Curcuma longa*). É um inibidor do fator nuclear κ B e possui várias atividades tais como anti-inflamatória, antioxidante, antiséptica e anticâncer; Em um dos estudos avaliados, 20 pacientes utilizaram 500mg de curcumina com 5mg de piperina ou placebo por 6 semanas, havendo uma significativa redução nos níveis de eritrócito malondialdeído, um significativo aumento da glutathione ($p < 0,05$) contudo não houve melhora da dor (Mohseni et al., 2009).

ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO'S)

Espécies reativas de oxigênio apresentam um paradoxo em sua função biológica: de um lado, previne as doenças auxiliando o sistema imune, mediando a sinalização celular e desempenhando um papel essencial na apoptose. Por outro lado, pode causar danos a importantes macromoléculas na célula e pode ter um papel na carcinogênese e doenças cardiovasculares. Aproximadamente um terço do oxigênio consumido pelo corpo é convertido a ROS (Seifried et al., 2007). Como citado na introdução deste artigo, quando em níveis normais, ERO's induzem um remodelamento da matriz celular e regeneração pancreáticas, contudo altos níveis destas moléculas promovem uma perpetuação da células estreladas do pâncreas com persistência do infiltrado inflamatório levando a fibrose e atrofia acinar (Seifried et al., 2007). Deste modo o futuro desta terapia perpassa pelo conceito da terapia nutricional *target* molecular na qual nutrientes específicos como visto acima modulam a expressão de genes e vias de sinalização ao diminuir a produção de radicais livres. Apesar das incertezas, especialistas neste tema, apóiam o uso da terapia antioxidante a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Tattersall et al., 2008.)

Por fim, os estudos existentes a respeito deste tema sugerem que a terapia antioxidante na pancreatite crônica é viável e parece promover a melhora da dor naqueles pacientes portadores de pancreatite crônica. Contudo mais estudos são necessários a fim de se afirmar categoricamente sobre o real impacto da terapia com antioxidantes na pancreatite crônica em virtude do pequeno grupo de pacientes avaliados e as diferentes metodologias utilizadas para se avaliar a melhora da dor. A suplementação de antioxidantes deve ser instituída naqueles pacientes que

sabidamente possuem baixa ingestão.

REFERÊNCIAS

- BARNERJEE, B, BAGCHI, D. Beneficial Effects of a Novel IH636 Grape Seed Proanthocyanidin Extract in the Treatment of Chronic Pancreatitis. **Digestion** 2001;63:203–206
- BHARDWAJ, P; GARG, P.K; MAULIK, S.K; SARAYA, A; TANDON, R.K, ACHARYA, S.K. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. **Gastroenterology**. 2009 Jan;136(1):149-159
- DURGAPRASAD S, PAI CG, VASANTHKUMAR, ALVRES JF, NAMITHA S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. **Indian J Med Res**. 2005 Oct;122(4):315-8.
- GREENFIELD ML, ROSENBERG AL, O'REILLY M, SHANKS AM, SLIWINSKI MJ, NAUSS MD. The quality of randomized controlled trials in major anesthesiology journals. **Anesth Analg**. 2005;100(6):1759-64
- HIGGINS, J.P.T. GREEN S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. **The Cochrane Collaboration**, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - DATASUS. Informações de saúde: morbidade hospitalar dos SUS por local de internação – Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em 23 de janeiro de 2010;
- MOHER D, JADAD AR, NICHOL G, PENMAN M, TUGWELL P, WALSH S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. **Control Clin Trials** 1995; 16: 62-73
- MOHSENI SALEHI MONFARED SS, VAHIDI H, ABDOLGHAFFARI AH, NIKFAR S, ABDOLLAHI M. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. **World J Gastroenterol**. 2009 Sep 28;15(36):4481-90.
- SEIFRIED HE, ANDERSON DE, FISHER EI, MILNER JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. **J Nutr Biochem**. 2007 Sep;18(9):567-79.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, 1993 jul, 215(2):p213-219;
- TATTERSALL, S.J, APTE, M.V, WILSON, J.S. A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. **Intern Med J**. 2008 Jul;38(7):592-8.
- UDEN, S; SCHOFIELD D, MILLER, P.F; DAY, J.P; BOTTIGLIERI, T, BRAGANZA, J.M. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial. **Aliment. Pharmacol. Ther.** (1992) 6, 229-240.

VAQUERO-RAYA , E.C, MOLERO-RICHARD X. Especies reactivas de oxígeno en las enfermedades inflamatorias del páncreas: ¿una posible diana terapéutica? **Gastroenterol Hepatol.** 2005;28(8):473-84

TRABALHO 1 - FATORES NUTRICIONAIS ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE DOR EM PACIENTES PORTADORES DE PANCREATITE CRÔNICA

IX SBAD – Semana Brasileira do Aparelho Digestivo. Florianópolis – SC. 21 a 25 de novembro de 2010.

Autor principal: Natanael Moura Teixeira de Jesus

Co-autores: Jorge Carvalho Guedes; Laila Freitas de Souza e Laís Soares

Instituição: Escola de Nutrição e Hospital Universitário Professor Edgard Santos/
Universidade Federal da Bahia

Aspectos nutricionais como a suplementação de antioxidantes tem sido investigado como uma possibilidade terapêutica para o alívio da dor em pacientes portadores de pancreatite crônica (PC) ^(1,2). **Objetivo:** Avaliar os fatores nutricionais associados à ocorrência de dor em pacientes portadores de PC. **Metodologia:** Realizou-se um estudo transversal, censitário, de pacientes atendidos no ambulatório de pâncreas do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos no período de março a julho de 2010. Variáveis estudadas: ocorrência de dor, estado nutricional ingestão alcoólica, tabagismo e suplementação vitamínica. O estado nutricional foi avaliado por meio do índice de Quetelet ⁽³⁾. Análises dos dados foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for Windows versão 13. Análise descritiva da população foi realizada e o teste do qui-quadrado de Pearson calculado para identificar a associação entre dor e demais variáveis do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do referido Hospital. **Resultados:** Ao fim da coleta, 44 pacientes foram avaliados. A prevalência de dor foi de 50% (n=22) e a desnutrição esteve presente em 20% (n=8) dos casos. Homens totalizaram 86% (n=38) da amostra. A média de idade foi de 48,45±12 anos. A utilização de álcool e fumo foram de 21% (n=9) e 44% (n=15) respectivamente. Houve associação significativa apenas para a utilização de suplementos vitamínicos e dor (p=0,032). **Conclusão:** A utilização de suplementos vitamínicos foi associada com ausência de dor em pacientes com pancreatite crônica. Outros estudos, com maior poder, e controle de variáveis modificadoras de efeito e confundidoras se faz necessário a fim de investigar esta associação.

Referências

1. Tattersall, S. J. N.; Apte, M. V.; Wilson, J. S. A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. **Intern Med J**, v. 38, n. 7, p. 592-598, 2008.
2. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. **Gastroenterology**. 2009; 136(1): p. 149--159.e2.
3. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. **Report of a WHO Expert Committee**. 1995;: p. 439.