

ESPEN guideline prática de nutrição clínica em pancreatite aguda e crónica

Marianna Arvanitakis^a, Johann Ockenga^b, Mihailo Bezmarevic^c, Luca Gianotti^d, Željko Krznarić^e, Dileep N. Lobo^f, Christian Löser^g, Christian Madl^h, Remy Meierⁱ, Mary Phillips^j, Henrik Højgaard Rasmussen^k, Jeanin E. Van Hooft^l, Stephan C. Bischoff^m, Paula Ravascoⁿ

Baseado em: ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis

Marianna Arvanitakis, Johann Ockenga, Mihailo Bezmarevic, Luca Gianotti, Željko Krznarić, Dileep N. Lobo, Christian Löser, Christian Madl, Remy Meier, Mary Phillips, Henrik Højgaard Rasmussen, Jeanin E. Van Hooft, Stephan C. Bischoff

^a Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology, and Digestive Oncology, HUB Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^b Department of Gastroenterology, Endocrinology and Clinical Nutrition, Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany

^c Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Clinic for General Surgery, Military Medical Academy, University of Defense, Belgrade, Serbia

^d School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca and Department of Surgery, San Gerardo Hospital, Monza, Italy

^e Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Clinical Hospital Centre & School of Medicine, Zagreb, Croatia.

^f Gastrintestinal Surgery, Nottingham Digestive Diseases Centre and National Institute for Health Research Nottingham Biomedical Research Centre, Nottingham University

23 Hospitals NHS Trust and University of Nottingham, School of Medicine, Queen's Medical
24 Centre, Nottingham, NG7 2UH, UK, MRC Versus Arthritis Centre for Musculoskeletal
25 Ageing Research, School of Life Sciences, University of Nottingham, Queen's Medical
26 Centre, Nottingham NG7 2UH, UK and Department of Surgery, Perelman School of
27 Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

28 ^g Medical Clinic, DRK-Kliniken Nordhessen, Kassel, Germany

29 ^h Division of Gastroenterology and Hepatology, Krankenhaus Rudolfstiftung,
30 Krankenanstaltenverbund Wien (KAV), Vienna, Austria

31 ⁱ AMB-Praxis-MagenDarm Basel, Basel, Switzerland

32 ^j Department of Nutrition and Dietetics, Royal Surrey County Hospital NHS Foundation
33 Trust, Guildford, UK

34 ^k Centre for Nutrition and Bowel Disease, Department of Gastroenterology, Aalborg
35 University Hospital, Faculty of Health, Aalborg University, Aalborg, Denmark

36 ^l Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center,
37 Leiden, the Netherlands

38 ^m Institute of Nutritional Medicine, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

39 ⁿ Universidade Católica Portuguesa, Faculty of Medicine and Center for Interdisciplinary
40 Research in Health and Center, Lisbon and Center for Interdisciplinary Research Egas
41 Moniz, Almada, Portugal

42

43

44

45 Corresponding author:
46 Paula Ravasco
47 Universidade Católica Portuguesa
48 Faculty of Medicine and Center for Interdisciplinary Research in Health and Center
49 Lisbon
50 and Center for Interdisciplinary Research Egas Moniz
51 Almada
52 Portugal
53 ORCID:/ 0000-0002-6056-8269
54 pravasco@ucp.pt
55

Resumo

Tanto a pancreatite aguda como a crónica são doenças frequentes do pâncreas que, apesar de serem de natureza benigna, estão relacionadas com um risco significativo de desnutrição e podem necessitar de suporte nutricional. A pancreatite aguda nRCTosante é encontrada em 20% dos doentes com pancreatite aguda, está associada ao aumento da morbilidade e mortalidade e pode requerer nutrição artificial por via entérica ou parentérica, bem como intervenções endoscópicas, radiológicas ou cirúrgicas adicionais. A pancreatite crónica representa uma inflamação crónica da glândula pancreática com desenvolvimento de fibrose. A dor abdominal que leva à diminuição da ingestão oral, bem como a insuficiência exócrina e endócrina são complicações frequentes da doença. Todos os itens acima representam fatores de risco relacionados à desnutrição. Por conseguinte, os doentes com pancreatite crónica devem ser considerados de risco, rastreados e suplementados em conformidade. Além disso, a osteoporose e o aumento do risco de fracturas devem ser reconhecidos em doentes com pancreatite crónica, e medidas preventivas devem ser consideradas.

Palavras-chave

Pancreatite aguda, Pancreatite crónica, doenças pancreáticas, nutrição, suporte nutricional, nutrição médica

Abreviaturas

SCA, Síndrome Compartimental Aguda; PAN, pancreatite aguda nRCTosante; PA, pancreatite aguda; IMC, índice de massa corporal; PC, pancreatite crónica; DXA,

81 absorciometria de raios X de dupla energia; NE, nutrição entérica; HIA, hipertensão intra-
82 abdominal; PIA, pressão intra-abdominal; TCM, triglicéridos de cadeia média; SNO,
83 suplementos nutricionais orais; IPE, insuficiência pancreática exócrina; TREP, terapêutica
84 de reposição enzimática pancreática; NP, nutrição parentérica; IBP, inibidor da bomba de
85 prótons; RCT, ensaio clínico randomizado e controlado; SIBO, supercrescimento
86 bacteriano do intestino delgado

87

88 **1 Introdução**

89 Pancreatite aguda (PA) é a doença gastrointestinal aguda mais comum que requer
90 internamentohospitalar [1], sendo o desfecho favorável na maioria dos casos (80%) [2].
91 No entanto, a pancreatite nRCTosante aguda (PAN) pode se desenvolver em até 20% dos
92 doentes e está associada a taxas significativas de falência precoce de órgãos (38%),
93 necessidade de intervenção (38%) e morte (15%) [2]. O catabolismo é muito alto neste
94 cenário; Portanto, o suporte nutricional é um dos pilares do gestão [3]. Uma quantidade
95 significativa de pesquisas tem demonstrado a superioridade da nutrição entérica (NE)
96 sobre a nutrição parentérica (NP) na PAN, criando uma mudança de paradigma há uma
97 década e modificando a estratégia de gestão [3]. No entanto, questões adicionais sobre o
98 tempo, a via e o tipo de NE, bem como o local da realimentação oral, ainda são objeto de
99 investigações clínicas.

100 A pancreatite crônica (PC) é uma doença na qual episódios inflamatórios recorrentes
101 levam à substituição do parênquima pancreático por tecido conjuntivo fibroso [4]. A
102 principal consequência da PC é a perda do tecido pancreático funcional exócrino e
103 endócrino, resultando em insuficiência exócrina e endócrina [4]. A dor também é
104 frequentemente encontrada em doentes com PC e parece estar relacionada a uma
105 infinidade de fatores, como remodelação neural pancreática e neuropatia, aumento da
106 pressão intraductal e parenquimatosa, isquemia pancreática e inflamação aguda durante
107 uma recaída aguda [5]. Tanto a dor quanto a perda da função pancreática podem levar à
108 desnutrição em doentes com PC [4]. Além disso, outras consequências a longo prazo,
109 como a osteoporose, são frequentemente negligenciadas, apesar do seu potencial impacto
110 na qualidade de vida dos doentes com PC. Por conseguinte, o rastreio da desnutrição e o

111 apoio nutricional desempenham um papel crucial na gestão multimodal necessária neste
112 contexto.

113 Embora tenham sido publicadas guidelinees recentes para PA [2] e PC [4], falta um
114 consenso específico sobre suporte nutricional em doenças pancreáticas. A guideline
115 recentemente publicada da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo
116 (ESPEN) forneceu recomendações específicas focadas na nutrição clínica para doentes
117 com pancreatite aguda ou crónica para preencher a lacuna [6].

118

2 Metodologia

A presente guideline prática é composta por 42 recomendações e seis afirmações e baseia-se na referida guideline ESPEN sobre nutrição clínica na pancreatite aguda e crónica, na versão científica [6] e na versão prática [7]. A guideline original foi encurtada, centrando os comentários nas provas e na literatura em que se baseiam as recomendações. As recomendações não foram alteradas, mas a apresentação do conteúdo foi transformada numa apresentação gráfica. A guideline original foi desenvolvida de acordo com o procedimento operacional normalizado para as orientações ESPEN e os documentos de consenso [8]

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática no dia 1 de dezembro de 2018, com base em 31 questões clínicas no formato PICO (população de interesse, intervenções, comparações, resultados). As provas existentes foram classificadas de acordo com o sistema de classificação SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). As recomendações foram desenvolvidas e classificadas em quatro classes (A/B/0/GPP) [8].

Todas as recomendações foram acordadas num processo de consenso em várias fases, que resultou numa percentagem de concordância (%). O processo de guideline foi financiado exclusivamente pela sociedade ESPEN. Para mais pormenores sobre a metodologia, ver a versão integral da guideline ESPEN [6] e o procedimento operativo normalizado ESPEN [8].

3 Pancreatite aguda (Fig. 1)

1) Doentes com pancreatite aguda devem ser considerados de risco nutricional moderado a alto, devido à natureza catabólica da doença e devido ao impacto do estado nutricional no desenvolvimento da doença.

(S1, forte consenso, 97%)

Comentários

Felizmente, a maioria dos doentes com PA previu formas leves ou moderadamente graves da doença que são autolimitadas com recuperação total em menos de uma semana, nas quais a alimentação por via oral pode ser iniciada em poucos dias após o início da PA [9]. A disfunção da barreira intestinal pode ocorrer em até 60% dos doentes com PA; principalmente em PA grave e acredita-se que leve à translocação bacteriana e infeção de necrose [10]. Juntamente com o aumento do estado catabólico relacionado à doença, os doentes com PA grave prevista são considerados em risco nutricional [11]. No entanto, doentes desnutridos também devem ser considerados em risco nutricional, mesmo que tenham previsto PA leve, devido à sua condição pré-existente. Da mesma forma, doentes com aumento do consumo de álcool são frequentemente desnutridos [12].

3.1 Pancreatite aguda – doença leve a moderada (Fig. 2)

3.1.1 Rastreio nutricional

2) Todos os doentes com pancreatite aguda leve a moderada prevista devem ser rastreados usando métodos de rastreio validados, como o Nutritional Risk Screening – 2002 (NRS-2002); no entanto, os doentes com pancreatite aguda grave prevista devem ser sempre considerados em risco nutricional.

(R1, grau B, forte consenso, 100%)

Comentários

Sistemas de pontuação, como a NRS 2002 [13], podem ser úteis na identificação desses doentes [14-17]. Esses scores foram validados em doentes hospitalizados e em doentes críticos. No entanto, nenhum estudo validou esses sistemas de pontuação em uma população específica de doentes com PA [18].

Um baixo índice de massa corporal (IMC) também pode identificar doentes que estão em risco nutricional. No entanto, a obesidade é um fator de risco conhecido para PA grave e, portanto, um risco nutricional relacionado à gravidade da doença [19].

3.1.2 Alimentação oral com dieta macia com baixo teor de gordura

3) A alimentação por via oral deve ser oferecida logo que clinicamente tolerada e independente das concentrações séricas de lipase em doentes com PA ligeira prevista.

(R2, grau A, forte consenso, 100%)

Comentários

Quatro ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs) mostraram que doentes com PA leve a moderada podem tolerar alimentação oral precoce e essa estratégia está relacionada com um menor tempo de internamento em comparação com a alimentação oral convencional (introduzida após diminuição enzimática, resolução da dor e evacuação) [9, 20-23]. Além disso, um desses ensaios revelou que a ingestão oral de alimentos é segura e bem tolerada, independentemente do curso e da normalização da lipase sérica [20].

4) Deve ser utilizada uma dieta oral ligeira e com baixo teor de gordura no reinício da alimentação oral em doentes com pancreatite aguda ligeira.

(R3, grau A, forte consenso, 100%)

Comentários

A alimentação oral imediata com uma dieta suave parece ser mais benéfica em relação à ingestão calórica e igualmente tolerada em comparação com dietas líquidas claras [23-25]. Uma meta-análise confirmou que a alimentação oral precoce era viável em doentes com PA leve prevista e tempo de internamento reduzido [26]. Uma meta-análise recente, incluindo 17 estudos, identificou que 16,3% dos doentes com PA terão subsequentemente intolerância à alimentação oral [27]. A hiperlipidemia é a terceira causa mais comum de PA e é responsável por 4-10% dos casos, embora tenha sido relatada como associada a um pior prognóstico em comparação com outros fatores etiológicos [28-30]. A gestão específica inclui inicialmente colocar os doentes em um regime zero por via oral por 24-48 horas, seguido por modificações dietéticas subsequentes, gestão médica com as diferentes classes de agentes anti-hiperlipidémicos, tratamento farmacológico intrahospitalar com insulina e/ou heparina e plasmaferese [28, 29].

3.1.3 Nutrição entérica em caso de intolerância à alimentação oral

5) Em doentes com pancreatite aguda e incapacidade de se alimentar por via oral, a nutrição entérica deve ser preferida à nutrição parentérica.

(R4, grau A, forte consenso, 97%)

Comentários

A NE deve preservar a integridade da mucosa intestinal, estimular a motilidade intestinal, prevenir o crescimento excessivo de bactérias e aumentar o fluxo sanguíneo esplâncnico

[10]. Atualmente, existem doze RCTs e onze revisões sistemáticas/meta-análises, incluindo uma meta-análise padrão Cochrane, que provam claramente que, em doentes com PA grave, a NE é segura e bem tolerada, com reduções significativas nas taxas de complicações, falência de múltiplos órgãos e mortalidade, em comparação com NP [31-41]. A meta-análise de Al-Omran *et al.* foi realizada de acordo com os padrões Cochrane com base em oito RCTs com 348 doentes e mostra claramente que a NE precoce, quando comparada com a NP total inicial, diminui significativamente a mortalidade em 50% (OR 0,50 [IC 95% 0,28 a 0,91]), taxa de infecção (OR 0,39 [IC 95% 0,23 a 0,65]), falência de múltiplos órgãos (0,55 [IC 95% 0,37 a 0,81]), bem como a necessidade de operação (OR 0,44 [IC 95% 0,29 a 0,67]) [35]. Além disso, se apenas os doentes com PA grave fossem incluídos nesta meta-análise, a mortalidade diminuía ainda mais em mais de 80% [0,18 [IC 95% 0,006 a 0,58]] [35]. Estes resultados foram confirmados por meta-análises mais recentes, incluindo uma publicação mais recente que incluiu apenas doentes criticamente doentes com PA [39]. Em comparação com a NP, a NE foi associada a uma redução significativa da mortalidade global (RR 0,36, IC 95% 0,20 a 0,65, p=0,001) e da taxa de falência múltipla de órgãos (RR 0,39, IC 95% 0,21 a 0,73, p=0,003).

6) A nutrição entérica deve ser iniciada precocemente, dentro de 24 a 72 horas após a admissão, em caso de intolerância à alimentação por via oral

(R5, grau B, forte consenso, 92%)

Comentários

Várias meta-análises investigaram os efeitos clínicos e a tolerância da NE precoce em doentes com PA dentro de 24 horas [42-44] ou 48 horas [45-47] após a admissão. Todas estas meta-análises revelam claramente que a NE precoce é viável, segura e bem tolerada

e associada a benefícios clínicos substanciais em relação à mortalidade, falência de órgãos e complicações infecciosas para ambos os pontos temporais em comparação com a NE tardia. No entanto, um viés potencial pode ser que cinco dessas meta-análises incluíram estudos que tiveram doentes recebendo NP em seus grupos de controle [42-46]. Uma meta-análise, comparou cedo (dentro de 24 horas) com NE tardia (após 72 horas), mas nenhuma comparação foi feita entre 24 e 48 horas [44].

Em contraste com esses dados das meta-análises acima mencionadas, que forneceram fortes evidências de NE precoce dentro de 24-48 horas, um RCT multicêntrico (208 doentes com PA grave prevista) não encontrou diferença na taxa de infecção ou morte maior entre a NE precoce, iniciada dentro de 24 horas após a admissão, e uma dieta oral iniciada 72 horas após a admissão [44]. Um segundo RCT (214 doentes com PA) confirmou esses resultados [48].

Finalmente, um estudo de coorte prospectivo incluindo 105 doentes com PA concluiu que o terceiro dia após a admissão hospitalar foi o melhor momento de corte para NE precoce (com uma área sob a curva de 0,744), reduzindo o risco de infecção secundária e melhorando o estado nutricional dos doentes, com melhor tolerância [49].

7) Em doentes com pancreatite aguda deve ser utilizada uma dieta polimérica padrão.

(R6, grau A, forte consenso, 97%)

Comentários

A maioria dos estudos que avaliaram os benefícios clínicos da NE precoce em comparação com a NP total utilizou fórmulas semi-elementares, enquanto os estudos recentes foram realizados com fórmulas poliméricas. Em todos os estudos, ambos os tipos de fórmulas

provaram ser viáveis, seguros e bem tolerados. Um pequeno RCT em 30 doentes descobriu que ambas as fórmulas eram seguras e bem toleradas (com base em uma escala analógica visual e número de fezes por dia), com alguns benefícios clínicos para dietas semi-elementares, incluindo tempo de internamento (23 ± 2 vs. 27 ± 1 dia, $p = 0,006$) e manutenção do peso [50]. Por outro lado, uma meta-análise ajustada indireta de Petrov *et al.* em 428 doentes que utilizaram NP como tratamento de referência não apresentaram diferenças quanto à tolerância, taxa de infecção e mortalidade entre ambas as fórmulas [51]. Finalmente, uma segunda meta-análise mais recente, incluindo 15 ensaios (1376 participantes), não mostrou evidências para apoiar uma fórmula entérica específica [52]. No entanto, um subgrupo de doentes com PA grave pode ter má absorção e, portanto, dietas semielementares podem ser de interesse.

8) Se for necessária nutrição entérica em doentes com pancreatite aguda, esta deve ser administrada através de uma sonda nasogástrica. A administração por sonda nasojejunal deve ser preferida em caso de intolerância digestiva, como dor e vômitos.

(R7, grau B, forte consenso, 95%)

Observações

Três RCTs comparando o nasojejunal com a via de suporte nasogástrico em doentes com PA grave [53-55] não mostraram diferenças em relação à tolerância, taxas de complicações e mortalidade. Quatro meta-análises [56-59] concluem que a alimentação por sonda nasogástrica é viável, segura e bem tolerada e, em comparação com a alimentação por sonda nasojejunal, não aumenta a taxa de complicações, mortalidade, recorrência da dor ao realimentar ou prolonga a permanência hospitalar em doentes com

PA grave. No entanto, cerca de 15% dos doentes apresentarão intolerância digestiva, principalmente devido ao atraso do esvaziamento gástrico e à síndrome do desfiladeiro gástrico [56, 57] e, nesta situação, é necessária a alimentação por sonda nasोजejunal. Além disso, o viés potencial decorre do pequeno número de doentes incluídos nos ensaios acima mencionados e do uso de diferentes critérios para definir PA grave.

3.2 Pancreatite aguda – doença grave (Fig. 3)

3.2.1 Nutrição parentérica em caso de intolerância à nutrição entérica

9) A NP deve ser administrada em doentes com pancreatite aguda que não toleram nutrição entérica ou que são incapazes de tolerar necessidades nutricionais específicas, ou se houver contraindicações para NE.

(R8, grau GPP, forte consenso, 97%)

Comentários

A via nutricional primária em todos os doentes com PA grave deve ser entérica, uma vez que esta via demonstrou ter benefícios em relação a outros regimes. No entanto, a PN é indicada em doentes com PA grave que não toleram a NE ou que são incapazes de tolerar os requisitos pretendidos, ou se existir contraindicação para a NE em geral. As complicações da PA grave, que podem ocorrer e representar uma contraindicação para a NE, incluem obstrução intestinal, síndrome compartimental abdominal, íleus paralítico prolongado e isquemia mesentérica [60]. À semelhança dos doentes críticos com outras doenças, aproximadamente 20% dos doentes com PA grave apresentam complicações, que estão associadas a contraindicações absolutas ou relativas para NE [17].

10) Quando a nutrição entérica não é viável ou contraindicada e a nutrição parentérica é indicada, a glutamina parentérica deve ser suplementada com 0,20 g/kg por dia de L-glutamina. Caso contrário, não há papel para a imunonutrição na pancreatite aguda grave.

(R16, grau B, forte consenso, 94%)

Comentários

Uma meta-análise inicial incluindo onze RCTs avaliou o efeito de antioxidantes (cinco RCTs sobre glutamina e seis sobre vários outros antioxidantes) no desfecho de doentes com PA [61]. Entre os doentes com PA, a terapia antioxidante resultou em redução significativa limítrofe no tempo de internamento, diminuição significativa na taxa de complicações e diminuição não significativa na taxa de mortalidade. No entanto, estes resultados foram atribuídos principalmente ao efeito da glutamina. Recentemente, uma revisão Cochrane avaliou os efeitos de diferentes intervenções farmacológicas, incluindo antioxidantes, em doentes com PA [62]. Evidências de qualidade muito baixa sugeriram que nenhum dos tratamentos farmacológicos diminuiu a mortalidade em curto prazo em doentes com PA.

Em relação à glutamina, foram publicadas quatro meta-análises. Uma meta-análise de dez RCTs incluindo 433 doentes com PA grave revelou uma diminuição significativa na incidência de complicações infecciosas e mortalidade no grupo de doentes com nutrição enriquecida com glutamina [63]. Outra meta-análise de doze RCTs (incluindo 505 doentes) demonstrou uma taxa de infeção e mortalidade significativamente reduzidas após suplementação de glutamina em doentes com PA [64]. Nas análises de subgrupos, apenas os doentes que receberam NP total demonstraram um benefício significativo em termos de resultados do estudo. Duas meta-análises recentemente publicadas mostraram

330 efeitos benéficos da suplementação de glutamina em doentes com PA em termos de
331 elevação das concentrações séricas de albumina, diminuição das concentrações séricas de
332 proteína C-reativa e reduções nas complicações infecciosas, mortalidade e permanência
333 hospitalar [61, 65]. No entanto, o risco de viés dos estudos incluídos é importante devido
334 a muitas razões: (i) pequeno tamanho da amostra (ii) possível heterogeneidade e (iii)
335 fatores de confusão.

336

337 *3.2.2 Substâncias não recomendadas em caso de doença grave*

338 **11) Os probióticos não podem ser recomendados em doentes com pancreatite**
339 **aguda grave.**

340 **(R17, grau 0, consenso, 89%)**

341 **Comentários**

342 Uma meta-análise de seis RCTs incluindo 536 doentes não revelou benefício significativo
343 dos probióticos na taxa de infecção pancreática, taxa de infecção global, taxa de operação,
344 tempo de internamento hospitalar e mortalidade [66]. Heterogeneidade significativa foi
345 observada no tipo, dose e duração do tratamento de probióticos nestes ensaios. Em um
346 desses RCTs, o grupo de doentes atribuído a uma combinação particular de cepas
347 probióticas mostrou taxa de infecção pancreática semelhante, mas aumento da
348 mortalidade quando comparado com o grupo placebo [67].

349

350 **12) As enzimas pancreáticas não devem ser suplementadas em geral, exceto em**
351 **doentes com insuficiência pancreática exócrina óbvia.**

352 **(R18, grau B, forte consenso, 97%)**

353 **Comentários**

Existem apenas dois RCTs com um total de 78 doentes randomizados para suplementação enzimática pancreática ou placebo [68, 69]. No estudo de Kahl *et al.* 20 dos 56 doentes apresentaram valores baixos de elastase fecal indicando insuficiência exócrina pancreática (IPE). Embora o grupo de suplemento enzimático pancreático tenha mostrado uma tendência para um melhor desfecho, este não atingiu significância estatística [68]. No segundo pequeno estudo de Patankar *et al.* também não houve diferença significativa nos resultados laboratoriais ou clínicos [69]. Portanto, nenhuma conclusão pode ser tirada, mas a suplementação enzimática deve ser considerada em doentes com IEP comprovada ou óbvia e má absorção com esteatorreia.

3.3 Pancreatite aguda – doença grave com necrosectomia (Fig. 4)

3.3.1 Alimentação oral com dieta macia com baixo teor de gordura

13) A ingestão oral de alimentos em doentes submetidos à necrosectomia minimamente invasiva é segura e viável e deve ser iniciada nas primeiras 24 horas após o procedimento, se o estado clínico (estabilidade hemodinâmica, parâmetros sépticos, esvaziamento gástrico) do doente permitir.

(R9, grau GPP, forte consenso, 95%)

Comentários

Os doentes com PAN têm formas moderadas ou graves de PA, e um maior risco de desenvolvimento de falência múltipla de órgãos, infecção secundária da necrose e morte [70]. Após benefícios comprovados do "step-up" (abordagem minimamente invasiva) sobre a abordagem aberta para o tratamento da PAN, técnicas minimamente invasivas têm sido amplamente utilizadas [71, 72]. Até o momento, existem poucos dados publicados sobre suporte nutricional em doentes com PAN tratados pela abordagem

minimamente invasiva (cirurgia endoscópica, radiológica ou minimamente invasiva). Em um ensaio comparativo incluindo doentes submetidos a abordagem endoscópica ou cirúrgica step-up para pancreatite necrosante infetada [73], todos os doentes receberam nutrição oral, se tolerada. Caso contrário, foi introduzido um tubo de alimentação nasojejunal e iniciada a NE. Se a alimentação gastrointestinal foi contraindicada, o doente recebeu NP.

3.3.2 Nutrição entérica em caso de intolerância à alimentação oral ou insuficiência de alimentação oral

14) Em doentes submetidos a necrosectomia minimamente invasiva que não podem ser alimentados por via oral, a NE é indicada via nasojejunal como via preferencial.

(R10, grau B, forte consenso, 91%)

Comentários

Ver comentário à recomendação 10. [43], não mostrando superioridade da alimentação precoce (primeiras 24 horas) por sonda nasojejunal quando comparada com uma dieta oral após 72 horas, os procedimentos intervencionistas incluíram drenagem percutânea por cateter, drenagem transgástrica endoscópica ou necrosante e necrosectomia cirúrgica (abordagem invasiva ou aberta). Os autores não encontraram diferença no número de doentes submetidos a intervenções entre os grupos. Em uma série retrospectiva de 37 doentes submetidos a necrosectomia transgástrica laparoscópica, a ingestão oral de alimentos 24-48 horas após o procedimento foi viável e segura [64]. Em estudo prospectivo sobre desbridamento retroperitoneal vídeo-assistido, 40 doentes foram alimentados por sonda nasojejunal como a via preferencial quando tolerada; caso

402 contrário, NP foi dada [65]. Portanto, com base em pequenas séries, a alimentação
403 nasojejunal parece segura em doentes submetidos a necrosectomia minimamente
404 invasiva.

405

406 *3.3.3 Nutrição parentérica complementar ou exclusiva em caso de intolerância à*
407 *nutrição entérica*

408 **15) A nutrição parentérica é indicada em doentes submetidos a necrosectomia**
409 **minimamente invasiva que não toleram NE ou que são incapazes de tolerar**
410 **necessidades nutricionais específicas, ou se houver contraindicações para nutrição**
411 **entérica.**

412 **(R11, grau GPP, forte consenso, 94%)**

413 **Comentários**

414 Ver comentário às recomendações 10 e 11.

415

416 *3.3.4 Medição da pressão intra-abdominal*

417 **16) Em doentes com pancreatite aguda grave e pressão intra-abdominal < 15**
418 **mmHg, a nutrição entérica precoce deve ser iniciada via nasojejunal, como a via**
419 **preferencial, ou sonda nasogástrica. A pressão intra-abdominal e o estado clínico**
420 **dos doentes durante a nutrição entérica devem ser monitorizados continuamente.**

421 **(R12, grau A, forte consenso, 91%)**

422 **Comentários**

423 Embora tenha sido claramente demonstrado que a NE em doentes com PA grave reduz a
424 mortalidade e as complicações infecciosas, tem sido relatado que aumenta potencialmente

a pressão intraluminal com subsequente elevação da pressão intra-abdominal (PIA) e desenvolvimento de complicações graves [74, 75]. Em um estudo observacional, doentes com PA tinham hipertensão intra-abdominal (HAI) e 103 desenvolveram síndrome compartimental aguda (SCA). A intolerância à NE foi mais frequente em doentes com HIA de grau III e IV (n=105) e 62/105 (59%) necessitaram de NP [76]. Em apenas um RCT incluindo 60 doentes, comparando NE precoce com retardada em doentes com HIA e PA grave, verificou-se que a NE precoce teve benefícios em doentes com PIA < 15 mmHg prevenindo o desenvolvimento de HIA [77].

17) Em doentes com pancreatite aguda grave e pressão intra-abdominal > 15 mmHg, a nutrição entérica deve ser iniciada por via nasojejunal a partir de 20 mL/hora, aumentando a taxa de acordo com a tolerância. A redução temporária ou descontinuação da nutrição entérica deve ser considerada quando os valores da pressão intra-abdominal aumentam ainda mais sob nutrição entérica.

(R13, grau B, forte consenso, 94%)

Comentários

Como a maioria dos doentes com HIA apresenta intolerância digestiva, a NE deve ser iniciada com cautela via sonda nasojejunal, começando em 20ml/min e aumentando a taxa progressivamente, de acordo com a medida da PIA [78].

18) Em doentes com pancreatite aguda grave e pressão intra-abdominal > 20 mmHg ou na presença de síndrome compartimental aguda, a nutrição entérica

447 **deve ser (temporariamente) interrompida e a nutrição parentérica deve ser**
448 **iniciada.**

449 **(R14, grau GPP, forte consenso, 94%)**

450 **Comentários**

451 Em doentes com PIA acima de 20 mmHg ou na presença de SCA, a NE deve ser
452 interrompida e a NP total deve ser iniciada [75].

453

454 *3.3.5 Abdómen aberto*

455 **19) Em doentes com pancreatite aguda grave e abdómen aberto, a nutrição entérica**
456 **deve ser administrada, pelo menos em pequena quantidade. Se necessário para**
457 **atingir as necessidades nutricionais, deve ser adicionada nutrição parentérica**
458 **suplementar ou total.**

459 **(R15, grau B, forte consenso, 97%)**

460 **Comentários**

461 Uma laparotomia descompressiva (laparostomia) pode ser necessária em até 74% dos
462 doentes que desenvolvem SCA durante o curso da PA [79]. Vários estudos de coorte
463 relataram que o início e a alimentação por NE eram viáveis e seguros, apesar de uma taxa
464 relativamente alta de intolerância digestiva, variando de 48-67% [80-85]. Dois estudos
465 concluíram que a NE precoce em doentes com abdome aberto resultou em maiores taxas
466 de fechamento fascial, menores taxas de fístula, redução de infecções hospitalares e
467 menores custos hospitalares [84, 85].

468

4 Pancreatite crónica (Fig. 5)

20) O risco de desnutrição na pancreatite crónica é alto e a desnutrição é comum em doentes com pancreatite crónica.

(S2, forte consenso, 100%)

Comentários

A desnutrição é muitas vezes uma manifestação tardia, mas importante no curso da PC e depende da intensidade e duração da doença subjacente. A latência entre o início dos primeiros sintomas e os sinais de PC, incluindo dor e má absorção/desnutrição, é entre cinco a dez anos em alcoólicos, mas tardia em pancreatite não alcoólica[4, 86].

Apesar da inconsistência dos dados, há um risco evidente de desnutrição em doentes com PC [87-89]. De acordo com um estudo recente, o risco médio ou maior de desnutrição baseado na pontuação do Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) de um ou mais foi encontrado em 31,5% dos doentes [90]. Da mesma forma, 26% de doentes com baixo peso e risco nutricional foram identificados em um estudo com doentes ambulatoriais com PC [91].

Em doentes com PC com perda de peso moderada a grave, a diminuição da massa magra e da sarcopenia pode levar à diminuição da capacidade funcional, o que pode ter impacto na qualidade de vida[92-94]. Além disso, a IEP leva ao aumento do risco de desenvolver perda óssea significativa e osteoporose grave [95, 96]. Um estudo prospetivo recente [94] incluindo 182 doentes com PC mostrou que a sarcopenia estava presente em 17% (74% dos doentes com PC tinham um IMC > 18,5 kg/m²). Durante o seguimento, a sarcopenia foi associada a um aumento do risco de hospitalização (OR 2,2; 95% IC 0,9 a 5,0; p = 0,07), aumento do número de dias de internamento (p < 0,001) e redução da sobrevida (HR 6,7; 95% IC 1,8 a 25,0; p = 0,005).

21) Insuficiência pancreática, dor abdominal, abuso de álcool, menor ingestão alimentar, diabetes mellitus e tabagismo são as principais causas de desnutrição na pancreatite crônica.

(S3, forte consenso, 97%)

Comentários

Múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de deficiências nutricionais e desnutrição coexistem em doentes com PC. Em primeiro lugar, a insuficiência pancreática (exócrina, mas também muitas vezes endócrina) pode levar a má digestão e má absorção. Os sinais clínicos de IEP incluem esteatorreia, dor abdominal, perda de peso e desnutrição [4]. Dados recentes mostraram insuficiência endócrina e/ou esteatorreia clínica em 41% e 36% de 809 doentes [97]. Além disso, o aumento do gasto energético em repouso pode ser observado em até 50% dos doentes com PC, levando a um balanço energético negativo e desnutrição [98]. Além disso, a dor abdominal, que é frequente em doentes com PC, pode levar a uma ingestão alimentar sub-ótima e também contribuir para a desnutrição [4]. O tabaco é um fator de risco independente para a PC, podendo também ser um modificador da doença, atuando em sinergia com a ingestão de álcool e, portanto, contribui para os fatores de risco nutricional [97].

4.1 Diagnóstico

4.1.1 Avaliação do estado nutricional e rastreio de deficiências de micro e macronutrientes (Figura 6)

22) O estado nutricional deve ser avaliado de acordo com os sintomas, funções orgânicas, antropometria e valores bioquímicos. Apenas o índice de massa corporal

516 **não deve ser usado, porque não regista sarcopenia no doente obeso com**
517 **pancreatite crónica.**

518 **(R19, grau GPP, forte consenso, 97%)**

519 **Comentários**

520 Estudos que avaliam a desnutrição identificaram muitos fatores bioquímicos que estão
521 associados à desnutrição [99, 100] e estudos de prevalência mostram uma apresentação
522 diversificada da desnutrição. Olesen *et al.* identificaram que 26% dos doentes com PC
523 estavam abaixo do peso em um estudo transversal de 166 doentes com PC [91], enquanto
524 Duggan *et al.* destacaram que mais de metade dos doentes no seu estudo de coorte
525 controlado prospetivo (n=128) se enquadravam na categoria de excesso de
526 peso/obesidade utilizando o IMC [92]. No entanto, os doentes apresentaram menores
527 reservas musculares e estado funcional reduzido avaliado usando força de preensão
528 manual do que controlos saudáveis. Consequentemente, o IMC por si só não é considerado
529 um método adequado para avaliar o estado nutricional. A perda percentual de peso é
530 considerada um indicador mais confiável do início da desnutrição e está associada a um
531 risco aumentado no ambiente cirúrgico [101].

532 Consequentemente, a avaliação nutricional deve permitir a deteção de desnutrição
533 simples, sarcopenia e deficiências de micronutrientes, além de identificar sintomas que
534 possam predispor os doentes ao agravamento da desnutrição.

535

536 **23) Os doentes devem ser submetidos a rastreio para deficiências de micro e**
537 **macronutrientes pelo menos a cada doze meses; pode ser necessário que o**
538 **rastreio ocorra mais frequentemente naqueles com doença grave ou má absorção**
539 **não controlada.**

540 **(R20, grau GPP, forte consenso, 100%)**

541 **Comentários**

542 Doentes com PC apresentam alto risco de desnutrição, tanto em termos de peso corporal
543 quanto de composição corporal alterada [92]. Isto tem um impacto na qualidade de vida
544 [91] e na sobrevivência após a cirurgia [102, 103]. A intervenção nutricional pode
545 melhorar os marcadores nutricionais e está associada à redução da dor [104] e, portanto,
546 a rastreio de rotina para desencadear a intervenção nutricional deve ser realizada.
547 Deficiências em micronutrientes (vitamina B12, ácido fólico, vitamina A, D e E, zinco,
548 selênio, ferro) estão bem documentadas em doentes com IEP, estas são diversas na
549 apresentação, com alguns estudos relatando deficiências bioquímicas [92, 95, 105] e
550 relatos de caso documentam manifestações clínicas, incluindo cegueira noturna [106,
551 107]. No entanto, não existem dados que recomendem a frequência da avaliação ou o
552 momento provável da progressão para deficiência de micronutrientes. Uma vez que a
553 manifestação clínica da deficiência representa uma apresentação tardia, deve ser
554 implementado um rastreio de rotina para detetar sinais precoces de deficiência.

555

556 *4.1.2 Verifique se há insuficiência exócrina e terapia de reposição enzimática*
557 *pancreática (Fig. 7)*

558 **24) Quando a insuficiência pancreática exócrina é diagnosticada através de sinais**
559 **e sintomas clínicos e/ou testes laboratoriais de má absorção, deve ser iniciada**
560 **terapêutica de substituição enzimática pancreática. Uma avaliação nutricional**
561 **precisa é obrigatória para detetar sinais de má absorção.**

562 **(R34, grau A, forte consenso, 100%)**

563 **Comentários**

564 O sinal clínico mais frequente de IEP é a esteatorreia [108], definida como a presença de
565 gordura nas fezes, e associada geralmente a flatulência, distensão abdominal, dispepsia,
566 urgência em evacuar e cólicas dor abdominal. Em uma revisão sistemática recente,
567 incluindo 14 estudos sobre suplementação enzimática pancreática em doentes com PC, os
568 critérios para o diagnóstico de IEP foram a medição do coeficiente de absorção de gordura
569 com um limiar < 80% ou a absorção de gordura fecal inferior a 7 - 15 g de gordura por dia
570 [109].

571 A IEP está consistentemente associado a sinais bioquímicos e clínicos de desnutrição O
572 gestão da IEP envolve a substituição das enzimas pancreáticas inadequadas, que devem
573 ser usadas para manter o peso e melhorar os sintomas da má digestão [110, 111].

574 O conhecimento da IPE entre muitos médicos é pobre fora dos centros de referência e
575 especialmente entre os médicos da atenção primária [112, 113]. No entanto, a IEP não
576 tratada também tem um impacto deletério na qualidade de vida dos doentes [114].

577 Recomenda-se que a reposição enzimática seja iniciada quando houver sinais clínicos de
578 má absorção ou sinais antropométricos e/ou bioquímicos de desnutrição [88, 115-118].

579 Os sintomas incluem perda de peso, alteração dos compartimentos corporais na análise
580 de bioimpedância e baixos marcadores nutricionais (albumina, colinesterase, pré-
581 albumina, proteína de ligação ao retinol e magnésio) [115, 119-122].

582

583 **25) Devem ser utilizadas preparações de substituição enzimática pancreática**
584 **sensíveis ao pH e com revestimento entérico para o tratamento da insuficiência**
585 **pancreática exócrina.**

586 **(R35, grau A, forte consenso, 100%)**

587 **Comentários**

588 Vários fatores afetam a eficácia da suplementação enzimática pancreática: (i) mistura com
589 refeição; ii) esvaziamento gástrico com refeição, iii) mistura com quimo e ácidos biliares
590 e liberação rápida de enzimas no duodeno [123].

591 Hoje em dia, a maioria das preparações enzimáticas pancreáticas são formuladas como
592 cápsulas sensíveis ao pH, com revestimento entérico, contendo microesferas ou
593 comprimidos que protegem as enzimas da acidez gástrica e permitem que elas se
594 desintegrem rapidamente a pH > 5,5 no duodeno [123-125].

595 A eficácia destas formulações mais recentes foi demonstrada em vários estudos recentes
596 [126-129] e numa meta-análise recente [109]. Uma revisão Cochrane sobre a eficácia de
597 preparações enzimáticas pancreáticas em doentes com insuficiência pancreática
598 demonstrou uma maior eficácia para microesferas com revestimento entérico em
599 comparação com comprimidos revestidos entéricos [130]. Mini-microesferas de 1,0 - 1,2
600 mm de diâmetro parecem estar associadas a maior eficácia terapêutica em comparação
601 com microesferas de 1,8 - 2,0 mm que ainda têm uma ação terapêutica ótima [131]. Outro
602 ensaio comparou duas preparações de enzimas pancreáticas com revestimento entérico.
603 Um resistente à humidade, formulado para conter entre 90% a 110% de teor de lipase
604 rotulada ao longo do prazo de validade do produto e o outro potencialmente instável na
605 presença de humidade e degradável ao longo do tempo. As características da formulação
606 resistente à humidade deveriam ter permitido uma dosagem mais precisa,
607 proporcionando efeitos terapêuticos mais previsíveis e reduzindo o risco de
608 sobredosagem, que é assumido como um potencial fator de risco para colonopatia
609 fibrosante. Os resultados sugeriram uma eficácia e segurança comparáveis em doentes
610 com fibrose quística para o tratamento da IEP [132].

611 **26) As enzimas pancreáticas orais devem ser distribuídas juntamente com as**
612 **refeições e lanches.**

613 **(R36, grau B, forte consenso, 100%)**

614 **Observações**

615 A eficácia dos suplementos enzimáticos pancreáticos pressupõe a mistura de enzimas e
616 quimo [124]. Embora um estudo que avaliou o impacto do agendamento da administração
617 de terapêutica de substituição enzimática pancreática (TREP) na má absorção de gordura
618 tenha sugerido que o momento ideal de administração foi durante ou após as refeições,
619 não foi observada diferença significativa quando os doentes tomaram TREP
620 imediatamente antes das refeições [133]. Na prática, embora muitos doentes prefiram
621 tomar TREP no início das refeições, devem ser encorajados a espalhar as cápsulas ao
622 longo de uma refeição quando utilizam várias cápsulas ou com refeições maiores [125,
623 133]. Se o doente estiver tomando as preparações mais antigas de pó de pâncreas, ele
624 deve tomar cerca de um terço da dose imediatamente antes, um terço durante e um terço
625 imediatamente após a refeição. Isto aplica-se apenas a refeições e lanches que contenham
626 gordura (por exemplo, não para fruta).

627

628 **27) A dosagem é direcionada às necessidades individuais e depende da gravidade**
629 **da doença e da composição da refeição. Na prática, uma dose mínima de lipase de**
630 **20.000 - 50.000 PhU (com base na preparação) deve ser tomada juntamente com as**
631 **refeições principais, e metade dessa dose com lanches.**

632 **(R37, grau A, forte consenso, 100%)**

633 **Observações**

634 A dose recomendada depende da resposta clínica do doente, mas a dosagem e a posologia
635 terão de ser cuidadosamente monitorizadas, bem como alteradas, dependendo da

636 ingestão/padrão alimentar do doente, do método de cozedura, do tamanho das porções e
637 da evolução da doença.

638 Para a digestão de uma refeição normal é necessária uma atividade mínima de 30.000 UI
639 de lipase pancreática naturalmente secretada. A dose inicial recomendada é de cerca de
640 10% da dose fisiologicamente secretada de lipase após uma refeição normal [134]. Uma
641 vez que 1 UI de lipase naturalmente secretada equivale a 3 PhU em preparações
642 comerciais, a quantidade mínima de lipase necessária para a digestão de uma refeição
643 normal é de 90.000 PhU (lipase endógena mais administrada por via oral).

644 Os resultados de vários RCTs comprovaram a eficácia do PERT com minimicroesferas
645 revestidas entéricas em uma dose variando de 40.000 - 80.000 PhU de lipase por refeição
646 principal e meia dose por lanche [128, 129, 133, 135-137]. Estudos que avaliaram
647 microesferas revestidas entéricas mostraram uma eficácia semelhante para doses que
648 variam de 10.000 a 40.000 PhU de lipase por refeição, indicando a falta de uma relação
649 dose-resposta com essas preparações [138, 139].

650 Pode ser necessário aumentar a dose de acordo com a resposta. Em adultos, não existe
651 um limite máximo para a administração, uma vez que não existe risco de sobredosagem,
652 uma vez que as enzimas pancreáticas que excedem as necessidades são eliminadas
653 através das fezes. Deve ser feita precaução quanto à posologia em crianças nas quais
654 foram descritas estenoses colónicas após doses elevadas das preparações entéricas
655 revestidas com libertação tardia [140].

656

657 **28) As enzimas pancreáticas devem ser suplementadas em doentes que necessitam**
658 **de nutrição entérica, caso se manifestem sinais de insuficiência exócrina.**

659 **(R31, grau GPP, forte consenso, 100%)**

660 **Comentários**

661 Em doentes com falência exócrina, que não melhoram com fórmulas semi-elementares,
662 enzimas pancreáticas podem ser administradas com a fórmula [141]. Isto envolve a
663 abertura das cápsulas e a suspensão das microesferas enzimáticas em fluido ácido
664 espessado (como o sumo de fruta ligeiramente espessado ou "néctar-espesso" utilizado
665 para a disfagia) para administração através do tubo de alimentação.

666

667 **29) A eficácia da terapia de reposição enzimática pancreática deve ser avaliada**
668 **pelo alívio dos sintomas gastrintestinais e pela melhoria dos parâmetros**
669 **nutricionais (antropométricos e bioquímicos). Em doentes que não respondem, a**
670 **avaliação deve ser estendida para testes de função pancreática (excreção de**
671 **gordura fecal ou teste respiratório de ¹³C-MTG)**

672 **(R38, grau B, forte consenso, 97%)**

673 **Comentários**

674 A meta-análise recente acima mencionada, incluindo 14 RCTs [109], mostrou que o PERT
675 aumentou o coeficiente de absorção de gordura, bem como melhorou os sintomas
676 gastrintestinais, em comparação com a linha de base ou placebo. Duas extensões abertas
677 até um ano dos RCTs incluídos na meta-análise demonstraram melhora significativa nos
678 parâmetros nutricionais e no peso [127, 142]. Uma revisão dos dados comunicados [99],
679 bem como as recentes guidelines sobre a terapêutica para a PC [4], apoiam a utilização de
680 parâmetros nutricionais como uma forma ótima de avaliar a eficácia da TREP. A ingestão
681 alimentar e o estado nutricional devem ser monitorados regularmente para maximizar a
682 adesão do doente e a avaliação dietética especializada procurada em doentes com
683 desnutrição subjacente [143].

Em doentes que não respondem, os testes de função pancreática [109] durante o tratamento com PERT podem monitorizar a eficácia. O teste respiratório ¹³C-MTG é um método útil que pode substituir os testes de excreção de gordura fecal um tanto complicados e pode ser usado para doentes em PERT [144].

30) Em caso de resposta clínica insatisfatória, a dose da terapêutica de substituição enzimática pancreática deve ser aumentada ou deve ser adicionado um inibidor da bomba de proteínas. Se estes métodos falharem, devem ser excluídas outras causas de má absorção, tais como o crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado.

(R39, grau B, forte consenso, 97%)

Comentários

A dose recomendada de 20.000 - 50.000 PhU com refeições principais demonstrou melhorar os sintomas em mais de metade dos doentes [109]. Pode ser necessário aumentar a dose de acordo com a resposta. Em adultos, não existe um limite máximo para a administração, uma vez que não existe risco de sobredosagem, uma vez que as enzimas pancreáticas que excedem as necessidades são eliminadas nas fezes. Devem ser tomadas precauções para doses elevadas de TREP em crianças, nas quais foram descritas estenoses colónicas após doses elevadas das preparações entéricas revestidas com libertação tardia [140].

A inibição da secreção de ácido gástrico por inibidores da bomba de protões (IBP) pode levar a uma melhora significativa e até mesmo normalização da digestão de gordura em doentes com uma resposta incompleta ao TREP, como mostrado em um estudo de coorte prospetivo de 21 doentes com PC (43% tiveram uma resposta inicial incompleta ao TREP, e 29% normalizaram sua função após a adição de um IBP) [145]. No entanto, uma revisão

708 incluindo 34 ensaios clínicos não mostrou melhora na eficácia do TREP com IBP ou
709 antagonistas do recetor de histamina-2 [146]. Vale ressaltar que as populações incluídas
710 e os esquemas terapêuticos foram muito heterogêneos, sugerindo viés significativo.
711 O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) também pode explicar
712 sintomas persistentes. Um recente estudo prospetivo de caso-controle revelou que a SIBO
713 estava presente em 15% dos doentes com PC, enquanto nenhum controle saudável foi
714 testado positivo por meio de um teste de hidrogênio respiratório de glicose em jejum
715 [147].

716

717 **31) A terapia de reposição enzimática pancreática de longo prazo e o estado**
718 **nutricional são afetados de forma semelhante por todos os procedimentos**
719 **cirúrgicos. É preferível a preservação dos tecidos.**

720 **(R40, grau A, forte consenso, 100%)**

721 **Comentários**

722 As indicações comuns para intervenção cirúrgica na PC incluem dor mal controlada,
723 obstrução duodenal, biliar e do ducto pancreático e suspeita de câncer [148].

724 A cirurgia para PC pode ser amplamente classificada em três categorias: procedimentos
725 de drenagem, ressecção pancreática parcial incluindo ou não o duodeno e
726 pancreatectomia total.

727 Teoricamente, o tipo de procedimento pode afetar profundamente os resultados
728 nutricionais a curto e longo prazo, uma vez que a extensão da ressecção do parênquima,
729 bem como a preservação do duodeno e do trânsito natural biliar, e a secreção pancreática
730 podem representar fatores-chave para as funções endócrinas e exócrinas [149, 150].

As meta-análises mostraram melhor alívio da dor pós-operatória e melhor qualidade de vida com o procedimento de Beger em comparação com a duodenectomia pancreática convencional [151, 152]. No entanto, os estudos incluídos apresentaram um alto grau de heterogeneidade e um grande RCT prospetivo recente não mostrou diferença significativa entre os procedimentos no estado nutricional a longo prazo, qualidade de vida e preservação da função pancreática exócrina [153].

Uma meta-análise de 2015 de 23 estudos comparou os resultados do procedimento de Frey com a duodenectomia pancreática e o procedimento de Berger [154]. A qualidade de vida a curto prazo e os resultados da função pancreática foram mais favoráveis nos doentes que realizaram o procedimento de Frey do que naqueles que fizeram duodenectomia pancreática. Dados de acompanhamento a longo prazo de um RCT comparando os procedimentos de Frey e Berger para PC não mostraram diferença significativa na insuficiência endócrina ou exócrina mais de uma década após a cirurgia [155].

4.1.3 Diagnóstico e tratamento de doenças ósseas (Fig. 8)

32) Os doentes com pancreatite crónica estão em risco de osteoporose (quase um em cada quatro) e de alto risco (cerca de dois em cada três), de osteopatia (osteoporose ou osteopenia).

(S6, forte consenso, 97%)

Comentários

Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo dez estudos revelaram, do total de 513 doentes com PC incluídos, uma taxa de prevalência agrupada de osteoporose de 24,3% (IC 95% 16,6 a 32,0%) e osteopatia (osteoporose ou osteopenia) de 65% (IC 95% 54,7 a

74,0%) [156]. Dois dos estudos incluídos revelaram uma taxa de osteoporose para os controlos, respetivamente, de 8,6 e 10,2%. Os dados sugerem que a deficiência de vitamina D não é o único impulsionador da desmineralização óssea, outros fatores que podem ser importantes para a desmineralização óssea prematura na PC são tabagismo pesado, baixa atividade física e inflamação crónica [157].

O objetivo clínico importante da osteoporose é a fratura óssea. Dois grandes estudos retrospectivos lançam luz sobre isso em doentes com PC. O primeiro é um estudo de banco de dados de coorte, examinando doentes com PC em um único centro terciário. Um total de 3.192 doentes com PC e 1.436.699 controles foram incluídos no estudo. A prevalência de fraturas (doentes com fratura por total de doentes) foi de 1,1% nos controles (16.208/1.436.699) e de 4,8% nos doentes com PC (154/3192); em comparação, a doença de Crohn revelou um risco de 3,0% (182/6057); cirrose hepática 4,8% (805/16.658) e doença celíaca 5,0% (74/1480) [158].

O segundo, um estudo de coorte retrospectivo dinamarquês que incluiu 2594 doentes com PC, revelou uma taxa de risco ajustada para qualquer fratura de 1,7 (IC 95% 1,6 a 1,8) [159]. Os doentes com PC a receber PERT para má absorção de gordura tiveram um risco mais baixo de fraturas do que outros doentes com PC (HR 0,8; 95% IC 0,7 a 0,9).

33) Medidas preventivas básicas devem ser aconselhadas a todos os doentes com pancreatite crónica, incluindo ingestão adequada de cálcio/vitamina D e, se indicado, suplementação enzimática pancreática, exercício físico regular com peso e evitar o tabagismo e o álcool. O tratamento farmacológico adicional deve ser reservado para doentes com osteopatia e, em particular, osteoporose.

(R42, grau GPP, forte consenso, 97%)

779 **Comentários**

780 As razões para a osteopatia na PC são multifatoriais; (i) baixas concentrações séricas de
781 vitamina D devido à absorção deficiente de vitamina D lipossolúvel, má ingestão alimentar
782 (incluindo cálcio) e/ou exposição ao sol, (ii) tabagismo e ingestão de álcool, (iii) baixa
783 atividade física e (iv) inflamação crónica, todos contribuem. Portanto, medidas
784 preventivas básicas devem ser aconselhadas a todos os doentes com PC, incluindo
785 ingestão adequada de cálcio/vitamina D e PERT, se indicado, exercício físico regular com
786 peso e evitar o tabagismo e o álcool [4]. Pesquisas sobre suplementação farmacêutica de
787 vitamina D e cálcio em doentes com osteopenia e adição de bifosfonatos na osteoporose
788 têm sido realizadas principalmente em mulheres pós-menopáusicas e doentes idosos.
789 Com base nesses achados, e tendo em mente que o custo e os efeitos colaterais são
790 limitados, pode-se considerar em doentes com osteopatia suplementar vitamina D (800
791 UI) e cálcio (500 - 1.000 mg) diariamente [111]. Em doentes com osteopenia recomenda-
792 se repetir a absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) a cada dois anos, sendo que
793 em doentes com osteoporose não há recomendações específicas além de medicação
794 apropriada, rastreamento de outras causas e/ou encaminhamento a um especialista em
795 ossos [4].

796

797 **34) A absorciometria de raios X de dupla energia deve ser usada para identificar**
798 **doentes com pancreatite crónica com osteopatia.**

799 **(R41, grau A, forte consenso, 100%)**

800 **Comentários**

801 O American College of Radiology tem como objetivo avaliar a adequação de várias
802 modalidades radiológicas para populações específicas de doentes. Embora não

mencionem a PC explicitamente, afirmam que em mulheres e homens pré-menopáusicos de 20 a 50 anos de idade com má absorção, a DXA da coluna lombar e quadril(es) ou antebraço distal é geralmente uma modalidade diagnóstica apropriada para identificar baixa densidade mineral óssea [160]. Ainda não está bem definido quando e a quem esses testes devem ser oferecidos em doentes com PC. No entanto, existem recomendações da American Gastroenterological Association sobre a deteção de osteoporose em outras doenças gastrintestinais: recomendando que doentes com pelo menos um fator de risco adicional de osteoporose devem ser submetidos a rastreio inicial com DXA [161]. Esta recomendação foi especificamente para doentes com doença inflamatória intestinal, doença celíaca e pós-gastrectomia. As guidelinees HaPanEU recentemente publicadas sobre PC argumentaram que o teste de densidade óssea por DXA deveria ser estendido a doentes com PC com risco adicional, mulheres pós-menopáusicas, com fraturas prévias de baixo trauma, homens com mais de 50 anos e aqueles com má absorção [4]. Afirmaram ainda que, considerando a morbilidade e o custo associados das fraturas ósseas quando a prevenção está dentro do intervalo [162], pode valer a pena considerar uma avaliação da densidade óssea basal para todos os doentes com PC.

4.2 Gestão nutricional

4.2.1 Nutrição oral (Fig. 9)

4.2.1.1 Doentes bem nutridos e sem deficiências

35) Doentes com pancreatite crónica não precisam seguir uma dieta restritiva.

(S4, forte consenso, 94%)

36) Doentes com pancreatite crónica com estado nutricional normal devem aderir a uma dieta equilibrada.

(R21, grau GPP, forte consenso, 94%)

Comentários

Há muito poucos dados que sugiram a gestão dietético ideal para doentes com PC. Historicamente, os doentes eram encorajados a ter uma dieta com baixo teor de gordura, e estudos na Holanda sugerem que 48-58% dos doentes ainda restringem a gordura alimentar [96, 112]. As guidelines internacionais são consistentes em sua recomendação de que os doentes devem ter uma dieta equilibrada e evitar a restrição de gordura [4, 163-166]. O papel da gordura alimentar foi examinado em pequenos estudos, sugerindo uma melhoria nos sintomas dispépticos em doentes com doença pancreática muito ligeira que não consumiam álcool regularmente quando se consumia uma dieta muito pobre em gorduras (< 20 g de gordura por dia) [167] e pensava-se que os doentes que consumiam uma dieta mais gorda eram diagnosticados numa idade mais jovem, e tiveram uma probabilidade aumentada de dor abdominal contínua [168], sugerindo um papel potencial no desenvolvimento inicial da PC. No entanto, uma vez diagnosticada a PC, não houve diferença na gravidade ou complicações da doença. Um RCT comparando aconselhamento dietético e suplementos nutricionais em uma coorte de 60 doentes desnutridos com PC descobriu que a intervenção nutricional na qual 33% da energia era derivada da gordura foi bem tolerada [104]. Melhorias no estado nutricional e no controle da dor foram observadas em doentes que receberam intervenção nutricional e os autores não relataram nenhum evento adverso [104].

849 **37) Em doentes com pancreatite crónica, dietas muito ricas em fibras devem ser**
850 **evitadas.**

851 **(R23, grau B, forte consenso, 91%)**

852 **Comentários**

853 Doentes que consumiram dietas muito ricas em fibras relataram aumento da flatulência,
854 e aumento do peso fecal e perdas de gordura foram observadas em um pequeno ensaio
855 (n=12) em doentes com PC [169].

856

857 **38) Em doentes com pancreatite crónica, não há necessidade de restrição de**
858 **gordura na dieta, a menos que os sintomas de esteatorreia não possam ser**
859 **controlados.**

860 **(S5, forte consenso, 100%)**

861

862 4.2.1.2 Doentes desnutridos

863 **39) Doentes desnutridos com pancreatite crónica devem ser aconselhados a**
864 **consumir alimentos ricos em proteínas e alta energia em cinco a seis pequenas**
865 **refeições por dia.**

866 **(R22, grau GPP, forte consenso, 94%)**

867 **Comentários**

868 Ver comentário à recomendação 36.

869

40) As vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e solúveis em água (vitamina B12, ácido fólico, tiamina), bem como minerais como magnésio, ferro, selênio e zinco, devem ser monitorizadas (se disponíveis) e administradas se forem detetadas concentrações baixas ou se ocorrerem sinais clínicos de deficiência. A suplementação deve ser proposta a doentes com má absorção conhecida.

(R26, grau GPP, forte consenso, 95%)

Comentários

A prevalência relatada de deficiência de vitaminas lipossolúveis é de 3–14,5% para deficiência de vitamina A [92, 95, 170], 58–77,9% para deficiência de vitamina D [92, 95, 170, 171], 9–24% para deficiência de vitamina E [92, 95, 99, 170, 171] e 13–63% para deficiência de vitamina K [92, 95, 170, 171]. Em um estudo de coorte controlado prospectivo de 128 indivíduos e 66 controles pareados por idade/sexo, 14,5% e 24,2% eram deficientes em vitaminas A e E, respectivamente, com uma diferença significativa em comparação com os controles. Dezanove por cento dos doentes apresentavam concentrações séricas excessivas de vitamina A [92]. Isto deve ser tido em conta e não é aconselhada uma suplementação cega de todas as vitaminas lipossolúveis para todos os doentes com PC.

As deficiências de vitaminas solúveis em água em doentes com PC são menos frequentes. Um estudo recente com 301 doentes com PC e 266 controles mostrou que doentes com PC tinham concentrações significativamente menores de vitaminas A, D e E, mas nenhuma diferença em relação à vitamina B12 [95]. Da mesma forma, outro estudo de coorte de 114 doentes com PC (33% com falência exócrina) não mostrou deficiências significativas de vitamina B12 (0%) e ácido fólico (2,2%) [115].

A deficiência de tiamina secundária ao alcoolismo concomitante deve ser considerada [99].

Deficiências de minerais e oligoelementos foram relatadas em doentes com PC em alguns estudos de caso-controle. Os resultados são contraditórios. Foram observadas concentrações mais baixas de zinco, selênio [99] e magnésio [115]. Além disso, baixas concentrações de magnésio parecem correlacionar-se com a falência exócrina [115].

4.2.2 Suplementos nutricionais orais (Fig. 9)

41) Suplementos nutricionais orais devem ser prescritos a doentes desnutridos somente se a nutrição oral for insuficiente para atingir as metas calóricas e proteicas.

(R24, grau GPP, forte consenso, 100%)

Comentários

Muito poucos estudos investigaram o benefício dos suplementos nutricionais orais (SNO) em doentes com PC. Oitenta por cento dos doentes podem ser tratados com dieta e suplementação enzimática, os demais precisam de suplementação oral [88]. O SNO pode ser benéfico em doentes desnutridos com PC, especialmente se as metas calóricas e proteicas não puderem ser alcançadas com refeições normais e aconselhamento. O SNO é uma maneira simples de melhorar a ingestão oral, mas a adesão a longo prazo pode ser um problema.

42) Se a suplementação enzimática adequada e a exclusão do supercrescimento bacteriano não tiverem levado ao alívio da má absorção e dos sintomas que a

916 **acompanham, suplementos nutricionais orais com triglicerídeos de cadeia média**
917 **podem ser administrados.**

918 **(R25, grau 0, forte consenso, 97%)**

919 **Comentários**

920 Não existem ensaios clínicos randomizados e controlados que investiguem a eficácia
921 relativa de diferentes fórmulas (por exemplo, padrão ou à base de peptídeos com
922 triglicerídeos de cadeia média (TCM)). No entanto, na presença de PEI, fórmulas entéricas
923 constituídas por produtos pré-digeridos e uma mistura de ácidos gordos de cadeia longa
924 e TCM pareceriam, teoricamente, ter uma vantagem potencial. Os TCM são menos
925 dependentes da atividade da lipase para a sua absorção [172]. Uma redução na ingestão
926 de gordura oral ou a substituição da gordura alimentar por TCM arrisca uma redução na
927 ingestão de energia e, portanto, um balanço energético negativo. Os TCMs têm um sabor
928 desagradável e estão associados a efeitos adversos como cólicas, náuseas e diarreia. Até
929 agora, os estudos não demonstraram qualquer benefício claro dos TCM em relação aos
930 triglicéridos de cadeia longa padrão quando utilizados em combinação com
931 suplementação enzimática [172, 173]. Um RCT investigou a eficácia do SNO em doentes
932 com PC e desnutrição grave [104]. O aconselhamento dietético alcançou resultados iguais
933 em comparação com o uso de um suplemento comercial enriquecido com TCMs. Ambos
934 os grupos também receberam suplementação enzimática e, portanto, não é possível
935 explicar o ganho adicional dos TCMs dietéticos sobre a suplementação enzimática.

936

937 *4.2.3 Nutrição entérica (Fig. 10)*

938 **43) A nutrição entérica deve ser administrada em doentes com desnutrição que não**
939 **respondem ao suporte nutricional oral.**

940 **(R27, grau GPP, forte consenso, 100%)**

941 **Comentários**

942 O suporte nutricional oral com aconselhamento dietético é geralmente suficiente para
943 melhorar o estado nutricional em doentes com PC [105]. A NE é indicada em
944 aproximadamente 5% dos doentes com PC [90]. Em relação às indicações e desfechos de
945 NE nesses doentes, as evidências são baseadas em poucos estudos de coorte e os RCTs
946 geralmente não são [4].

947

948 **44) A nutrição entérica deve ser administrada por via nasojejunal em doentes com**
949 **dor, atraso no esvaziamento gástrico, náuseas ou vômitos persistentes e síndrome**
950 **da saída gástrica.**

951 **(R28, grau GPP, forte consenso, 100%)**

952 **Comentários**

953 Quatro séries retrospectivas mostraram os benefícios da NE em doentes com PC em
954 relação ao ganho de peso e controlo da dor [174-177]. Dois deles incluíram 58 [175] e 50
955 doentes [177], respectivamente, nos quais um tubo naso-jejunal foi colocado.

956

957 **45) Podem ser utilizadas fórmulas semi-elementares com triglicéridos de cadeia**
958 **média se as fórmulas-padrão não forem toleradas.**

959 **(R30, grau GPP, forte consenso, 94%)**

960 **Comentários**

961 Há evidências limitadas de alta qualidade para a composição de fórmulas enterais em
962 doentes com PC. No entanto, existe uma lógica de que as fórmulas enterais semi-

elementares com TCM são mais adaptadas para a nutrição jejunal, em comparação com as fórmulas poliméricas [178]. Em dois dos estudos acima mencionados [175, 177], foram utilizadas fórmulas semi-elementares com boa tolerância digestiva. No entanto, o custo destes alimentos para animais é mais elevado e também faltam dados sobre a relação custo-eficácia.

46) O acesso à jejunostomia a longo prazo (gastrostomia endoscópica percutânea com extensão jejunal ou jejunostomia endoscópica percutânea direta ou jejunostomia cirúrgica) pode ser usado naqueles que necessitam de NE por mais de 30 dias.

(R29, grau GPP, forte consenso, 97%)

Comentários

O acesso a longo prazo com gastrostomia endoscópica percutânea com extensão jejunal ou jejunostomia endoscópica percutânea direta foi usado em 57 [174] e 58 doentes [176]. Todos os estudos mostraram que este tipo de suporte nutricional foi seguro e eficaz em doentes com PC, mesmo em caso de síndrome do desfiladeiro gástrico [176, 177].

4.2.4 Nutrição parentérica (Fig. 10)

47) A nutrição parentérica pode ser indicada em doentes com obstrução da saída gástrica e naqueles com doença fistulizante complexa, ou em caso de intolerância à nutrição entérica.

(R32, grau GPP, forte consenso, 100%)

Comentários

A NP é pouco utilizada em doentes com PC [4, 89]. A NE preserva a função imune e a arquitetura da mucosa e diminui a possibilidade de hiperglicemia, enquanto a PN também aumenta o risco de infeções relacionadas ao cateter e complicações sépticas [88, 166]. Por conseguinte, a NP só é indicada quando é impossível utilizar a NE (por exemplo, presença de obstrução da saída gástrica, necessidade de descompressão gástrica, quando é impossível introduzir um tubo no jejuno ou existe uma fístula complicada) ou quando os requisitos são apenas parcialmente atingidos pela NE.

48) Para a nutrição parentérica, a via preferencial é o acesso venoso central.

(R33, grau GPP, forte consenso, 100%)

Comentários

A NP é administrada principalmente em um período de curto prazo e faltam estudos de longo prazo. Neste caso, deve ser administrada uma solução nutricional padrão através de acesso venoso central, tal como um cateter central inserido periféricamente. As contraindicações para NP não diferem das contraindicações gerais para nutrição médica.

1003 **Conflito de interesses**

1004 Os membros especialistas do grupo de trabalho foram acreditados pelo Grupo de
1005 Guidelines da ESPEN, pelo Comitê de Educação e Prática Clínica da ESPEN e pelo Comitê
1006 executivo da ESPEN. Todos os membros especialistas declararam os seus conflitos de
1007 interesse individuais de acordo com as regras do International Committee of Medical
1008 Journal Editors (ICMJE). Se fossem indicados potenciais conflitos, estes eram analisados
1009 pelos responsáveis pela guideline do ESPEN e, em caso de dúvida, pelo comitê executivo
1010 do ESPEN. Nenhum dos membros do painel de peritos teve de ser excluído do grupo de
1011 trabalho ou da coautoria devido a conflitos graves. Os formulários de conflito de
1012 interesses são armazenados no gabinete de guideline da ESPEN e podem ser revistos com
1013 interesse legítimo mediante pedido ao comitê executivo da ESPEN.

1014

1015 **Declaração de financiamento**

1016 Esta guideline foi financiada exclusivamente pela ESPEN, a Sociedade Europeia de
1017 Nutrição Clínica e Metabolismo.

1018

1019 **Legendas de figuras**

1020

1021 **Gráfico 1**

1022 Gestão nutricional da pancreatite aguda. PA, pancreatite aguda.

1023 **Gráfico 2**

1024 Tratamento da pancreatite aguda ligeira a moderada. PA, pancreatite aguda; NE, nutrição
1025 entérica; NRS-2002, Rastreio de Risco Nutricional – 2002; NP, nutrição parentérica.

1026 **Gráfico 3**

1027 Tratamento da pancreatite grave. PA, pancreatite aguda; NE, nutrição entérica; IEP,
1028 insuficiência exócrina pancreática; NP, nutrição parentérica.

1029 **Figura 4**

1030 Tratamento de pancreatite grave com necrosectomia. SCA, síndrome do compartimental
1031 abdominal; PA, pancreatite aguda; NE, nutrição entérica; PIA, pressão intra-abdominal;
1032 NP, nutrição parentérica.

1033 **Figura 5**

1034 Gestão nutricional da pancreatite crónica. PC, pancreatite crónica; NE, nutrição entérica;
1035 SNO, suplementos nutricionais orais; IEP, insuficiência pancreática exócrina; TREP,
1036 terapêutica de reposição enzimática pancreática; NP, nutrição parentérica.

1037 **Figura 6**

1038 Avaliação do estado nutricional e rastreio de deficiências de micro e macronutrientes na
1039 pancreatite crónica. PC, pancreatite crónica; DXA, absorciometria de raios X de dupla
1040 energia.

1041 **Figura 7**

1042 Verifique se há insuficiência exócrina pancreática e terapia de reposição enzimática
1043 pancreática na pancreatite crónica. NE, nutrição entérica; IEP, insuficiência pancreática

1044 exócrina; TREP, terapêutica de reposição enzimática pancreática; IBP, inibidor da bomba
1045 de prótons; SIBO, supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

1046 **Figura 8**

1047 Diagnóstico e tratamento de doenças ósseas. PC, pancreatite crónica; DXA, absorciometria
1048 de raios X de dupla energia.

1049 **Figura 9**

1050 Gestão nutricional oral da pancreatite crónica. PC, pancreatite crónica; TCM, triglicéridos
1051 de cadeia média; SNO, suplementos nutricionais orais.

1052 **Figura 10**

1053 Tratamento de doentes desnutridos com pancreatite crónica nos quais a nutrição oral é
1054 insuficiente. PC, pancreatite crónica; NE, nutrição entérica; TCM, triglicéridos de cadeia
1055 média; NP, nutrição parentérica.

1056 .

Referências

- [1] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
- [2] Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute nRCTotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50:524-46.
- [3] Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and NRCTotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156:1994-2007 e3.
- [4] Olesen SS, Poulsen JL, Drewes AM, Frokjaer JB, Laukkarinen J, Parhiala M, et al. The Scandinavian baltic pancreatic club (SBPC) database: design, rationale and characterisation of the study cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:909-15.
- [5] Dumonceau JM, Delhay M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51:179-93.
- [6] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznaric Z, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020;39:612-31.
- [7] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2024;43:395-412.
- [8] Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr*. 2015;34:1043-51.
- [9] Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clin Nutr*. 2007;26:758-63.
- [10] Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, Windsor JA, Petrov MS. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2014;101:1644-56.
- [11] Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:77-94.
- [12] Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:112-8.
- [13] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22:321-36.
- [14] Guerra RS, Fonseca I, Sousa AS, Jesus A, Pichel F, Amaral TF. ESPEN diagnostic criteria for malnutrition - A validation study in hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2017;36:1326-32.
- [15] Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36:49-64.
- [16] Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2018.
- [17] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for

1105 Parentérica and Entérica Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Entérica Nutr.
 1106 2016;40:159-211.

1107 [18] Knudsen AW, Naver A, Bisgaard K, Nordgaard-Lassen I, Becker U, Krag A, et al.
 1108 Nutrition impact symptoms, handgrip strength and nutritional risk in hospitalized
 1109 patients with gastroenterological and liver diseases. Scand J Gastroenterol.
 1110 2015;50:1191-8.

1111 [19] Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol.
 1112 2017;33:374-82.

1113 [20] Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T, et al. Optimal timing of
 1114 oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial.
 1115 Pancreas. 2010;39:1088-92.

1116 [21] Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on
 1117 hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized
 1118 clinical trial. Nutrition. 2015;31:171-5.

1119 [22] Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, et al. Early oral refeeding wisdom in
 1120 patients with mild acute pancreatitis. Pancreas. 2013;42:88-91.

1121 [23] Larino-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-Garcia J, Seijo-Rios S, Iglesias-Canle J, Dominguez-
 1122 Munoz JE. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild
 1123 acute pancreatitis: a randomized open-label trial. Pancreatology. 2014;14:167-73.

1124 [24] Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral
 1125 feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute
 1126 pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:777-81.

1127 [25] Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid
 1128 diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of
 1129 hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical
 1130 trial. J Clin Gastroenterol. 2010;44:517-22.

1131 [26] Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, Iwasaki E, et al. Timing of oral
 1132 refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. United European
 1133 Gastroenterol J. 2016;4:725-32.

1134 [27] Bevan MG, Asrani VM, Bharmal S, Wu LM, Windsor JA, Petrov MS. Incidence and
 1135 predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: A systematic review, meta-
 1136 analysis, and meta-regression. Clin Nutr. 2017;36:722-9.

1137 [28] Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology,
 1138 pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. Clin Nutr.
 1139 2018;37:1810-22.

1140 [29] Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of
 1141 hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med. 2014;25:689-94.

1142 [30] Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of
 1143 hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology?
 1144 Pancreatology. 2016;16:469-76.

1145 [31] Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parentérica nutrition versus entérica nutrition
 1146 in patients with acute pancreatitis. BMJ. 2004;328:1407.

1147 [32] Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen
 1148 HG. Entérica nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients
 1149 with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. Arch Surg.
 1150 2008;143:1111-7.

1151 [33] Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in
 1152 acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:704-12.

- [34] Cao Y, Xu Y, Lu T, Gao F, Mo Z. Meta-analysis of entérica nutrition versus total parentérica nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Nutr Metab.* 2008;53:268-75.
- [35] Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Entérica versus parentérica nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD002837.
- [36] Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to entérica and parentérica nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2010;103:1287-95.
- [37] Quan H, Wang X, Guo C. A meta-analysis of entérica nutrition and total parentérica nutrition in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:698248.
- [38] Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parentérica nutrition versus total entérica nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2012;51:523-30.
- [39] Yao H, He C, Deng L, Liao G. Entérica versus parentérica nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:66-8.
- [40] Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parentérica nutrition versus total entérica nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2018;46:3948-58.
- [41] Wu P, Li L, Sun W. Efficacy comparisons of entérica nutrition and parentérica nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Biosci Rep.* 2018;38.
- [42] Qi D, Yu B, Huang J, Peng M. Meta-Analysis of Early Entérica Nutrition Provided Within 24 Hours of Admission on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis. *JPEN J Parenter Entérica Nutr.* 2018;42:1139-47.
- [43] Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, Johnson CD, Kalfarentzos F, Louie BE, et al. Timing of entérica nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatology.* 2014;14:340-6.
- [44] Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1983-93.
- [45] Song J, Zhong Y, Lu X, Kang X, Wang Y, Guo W, et al. Entérica nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e11871.
- [46] Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 2009;101:787-93.
- [47] Feng P, He C, Liao G, Chen Y. Early entérica nutrition versus delayed entérica nutrition in acute pancreatitis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e8648.
- [48] Stimac D, Poropat G, Hauser G, Licul V, Franjic N, Valkovic Zujic P, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. *Pancreatology.* 2016;16:523-8.
- [49] Jin M, Zhang H, Lu B, Li Y, Wu D, Qian J, et al. The optimal timing of entérica nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: A propensity score matched cohort study. *Pancreatology.* 2017;17:651-7.
- [50] Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for entérica nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Entérica Nutr.* 2006;30:1-5.

- [51] Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of entérica nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2009;96:1243-52.
- [52] Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Stimac D. Entérica nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD010605.
- [53] Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:432-9.
- [54] Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early entérica nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:431-4.
- [55] Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al. Evaluation of early entérica feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. 2012;41:153-9.
- [56] Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP*. 2008;9:440-8.
- [57] Nally DM, Kelly EG, Clarke M, Ridgway P. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2014;112:1769-78.
- [58] Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R118.
- [59] Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6430632.
- [60] Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World J Surg*. 2016;40:1454-61.
- [61] Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology*. 2015;15:203-8.
- [62] Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD011384.
- [63] Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology*. 2013;13:468-74.
- [64] Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Entérica Nutr*. 2016;40:83-94.
- [65] Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parentérica immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015;34:35-43.
- [66] Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014;18:R57.
- [67] Besselink MG, van Santvoort HC, van der Heijden GJ, Buskens E, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study G. New randomized trial of probiotics in pancreatitis needed? Caution advised. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:191-2; author reply 3-4.
- [68] Kahl S, Schutte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. *JOP*. 2014;15:165-74.

- [69] Patankar RV, Chand R, Johnson CD. Pancreatic enzyme supplementation in acute pancreatitis. *HPB Surg.* 1995;8:159-62.
- [70] Talukdar R, Bhattacharrya A, Rao B, Sharma M, Nageshwar Reddy D. Clinical utility of the revised Atlanta classification of acute pancreatitis in a prospective cohort: have all loose ends been tied? *Pancreatol.* 2014;14:257-62.
- [71] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open nRCToectomy for nRCTotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1491-502.
- [72] van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, et al. Minimally invasive and endoscopic versus open nRCToectomy for nRCTotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut.* 2018;67:697-706.
- [73] van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected nRCTotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2018;391:51-8.
- [74] Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan M, Cocanour CS, Moore FA. Nonocclusive bowel nRCTosis occurring in critically ill trauma patients receiving entérica nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection. *Am J Surg.* 2000;179:7-12.
- [75] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early entérica nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43:380-98.
- [76] Marcos-Neira P, Zubia-Olaskoaga F, Lopez-Cuenca S, Bordeje-Laguna L, Epidemiology of Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine study g. Relationship between intra-abdominal hypertension, outcome and the revised Atlanta and determinant-based classifications in acute pancreatitis. *BJS Open.* 2017;1:175-81.
- [77] Sun JK, Li WQ, Ke L, Tong ZH, Ni HB, Li G, et al. Early entérica nutrition prevents intra-abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed entérica nutrition: a prospective pilot study. *World J Surg.* 2013;37:2053-60.
- [78] Reintam Blaser A, Malbrain M, Regli A. Abdominal pressure and gastrointestinal function: an inseparable couple? *Anaesthesiology intensive therapy.* 2017;49:146-58.
- [79] van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, Besselink MG, Bakker OJ, van Goor H, et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 2014;43:665-74.
- [80] Tsuei BJ, Magnuson B, Swintosky M, Flynn J, Boulanger BR, Ochoa JB, et al. Entérica nutrition in patients with an open peritoneal cavity. *Nutr Clin Pract.* 2003;18:253-8.
- [81] Cothren CC, Moore EE, Ciesla DJ, Johnson JL, Moore JB, Haenel JB, et al. Postinjury abdominal compartment syndrome does not preclude early entérica feeding after definitive closure. *Am J Surg.* 2004;188:653-8.
- [82] Byrnes MC, Reicks P, Irwin E. Early entérica nutrition can be successfully implemented in trauma patients with an "open abdomen". *Am J Surg.* 2010;199:359-62; discussion 63.
- [83] Burlew CC, Moore EE, Cuschieri J, Jurkovich GJ, Codner P, Nirula R, et al. Who should we feed? Western Trauma Association multi-institutional study of entérica nutrition in the open abdomen after injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:1380-7; discussion 7-8.
- [84] Collier B, Guillaumondegui O, Cotton B, Donahue R, Conrad A, Groh K, et al. Feeding the open abdomen. *JPEN J Parenter Entérica Nutr.* 2007;31:410-5.

- [85] Dissanaike S, Pham T, Shalhub S, Warner K, Hennessy L, Moore EE, et al. Effect of immediate entérica feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections. *J Am Coll Surg*. 2008;207:690-7.
- [86] Hao L, Wang LS, Liu Y, Wang T, Guo HL, Pan J, et al. The different course of alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis: A long-term study of 2,037 patients. *PLoS One*. 2018;13:e0198365.
- [87] Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7276-81.
- [88] Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Entérica Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr*. 2006;25:275-84.
- [89] Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parentérica Nutrition: pancreas. *Clin Nutr*. 2009;28:428-35.
- [90] Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47:1015-8.
- [91] Olesen SS, Frandsen LK, Poulsen JL, Vestergaard P, Rasmussen HH, Drewes AM. The prevalence of underweight is increased in chronic pancreatitis outpatients and associates with reduced life quality. *Nutrition*. 2017;43-44:1-7.
- [92] Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:348-54.
- [93] Wehler M, Nichterlein R, Fischer B, Farnbacher M, Reulbach U, Hahn EG, et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:138-46.
- [94] Olesen SS, Buyukuslu A, Kohler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019.
- [95] Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a dRCTeased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:238-42.
- [96] Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012;12:71-3.
- [97] Fernandez M, Arvanitakis M, Musala C, Deviere J, Van Steenberghe W, Putzeys V, et al. The Belgian national registry on chronic pancreatitis: A prospective multi-centre study covering more than 800 patients in one year. *Pancreatology*. 2017;17:572-9.
- [98] Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41:533-9.
- [99] Lindkvist B, Phillips ME, Dominguez-Munoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015;15:589-97.
- [100] Dominguez-Munoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:95-106.
- [101] Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Entérica Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25:224-44.
- [102] Sanford DE, Sanford AM, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM, Linehan DC. Severe nutritional risk predicts dRCTeased long-term survival in geriatric patients undergoing pancreaticoduodenectomy for benign disease. *J Am Coll Surg*. 2014;219:1149-56.

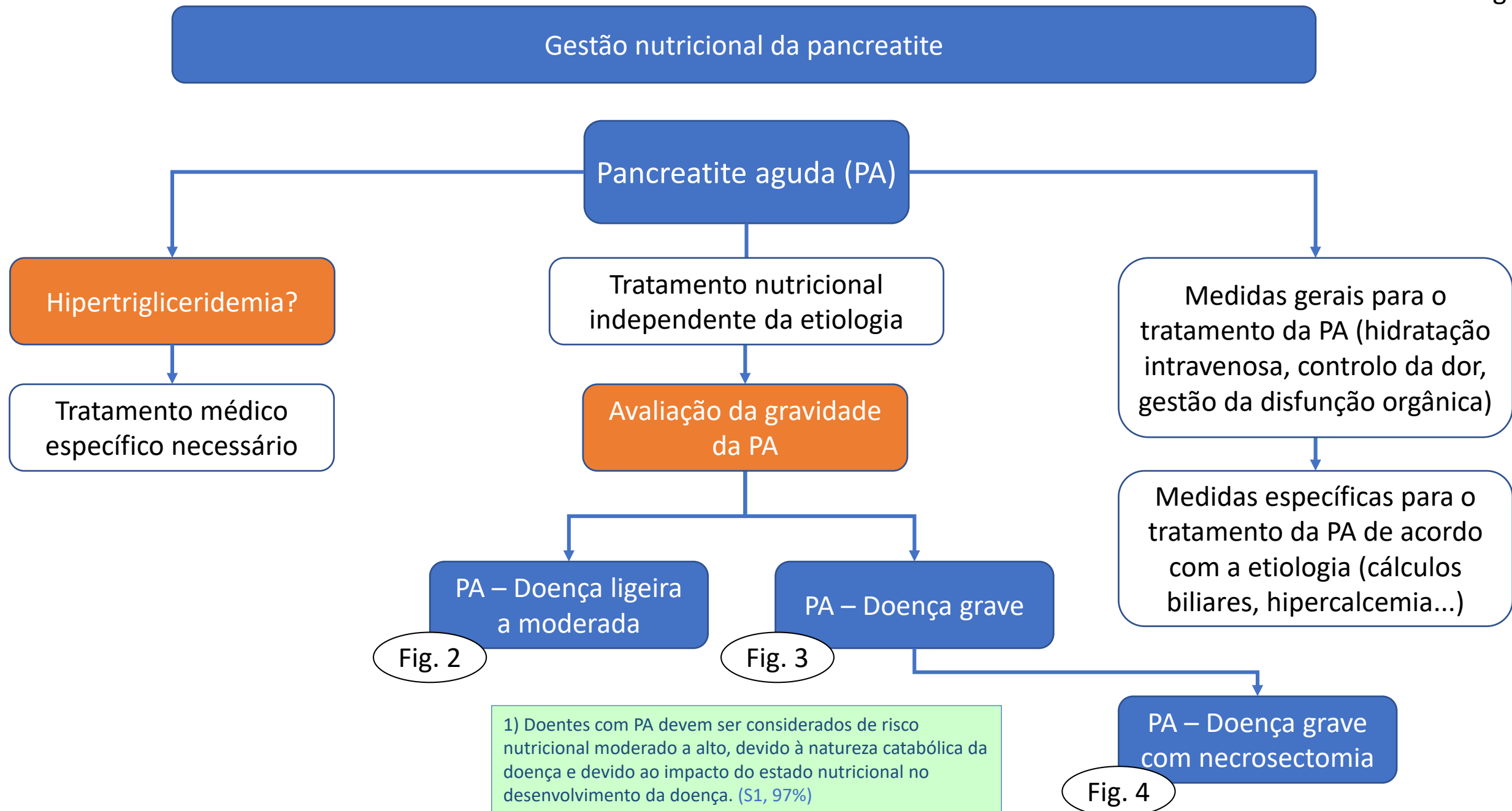
- [103] Schnellendorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg.* 2005;71:466-72; discussion 72-3.
- [104] Singh S, Midha S, Singh N, Joshi YK, Garg PK. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:353-9.
- [105] Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med.* 1982;97:549-52.
- [106] Cheshire J, Kolli S. Vitamin A deficiency due to chronic malabsorption: an ophthalmic manifestation of a systemic condition. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
- [107] Livingstone C, Davis J, Marvin V, Morton K. Vitamin A deficiency presenting as night blindness during pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:292-4.
- [108] Tran TC, van Lanschot JJ, Bruno MJ, van Eijck CH. Functional changes after pancreatoduodenectomy: diagnosis and treatment. *Pancreatology.* 2009;9:729-37.
- [109] de la Iglesia-Garcia D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66:1354-5.
- [110] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP.* 2010;11:158-62.
- [111] Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:362-70.
- [112] Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1487-92.
- [113] Gooden HM, White KJ. Pancreatic cancer and supportive care--pancreatic exocrine insufficiency negatively impacts on quality of life. *Support Care Cancer.* 2013;21:1835-41.
- [114] Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, et al. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2013;258:815-20; discussion 20-1.
- [115] Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2012;12:305-10.
- [116] Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, Glanzman SL, Go VL. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1977;297:854-8.
- [117] Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, Jansen JB, Grandt D, Holtmann G, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. *Gastroenterology.* 1997;112:1624-34.
- [118] Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros.* 2009;8:405-17.
- [119] Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol.* 2000;27:21-7.
- [120] Kalvaria I, Labadarios D, Shephard GS, Visser L, Marks IN. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1986;1:119-28.

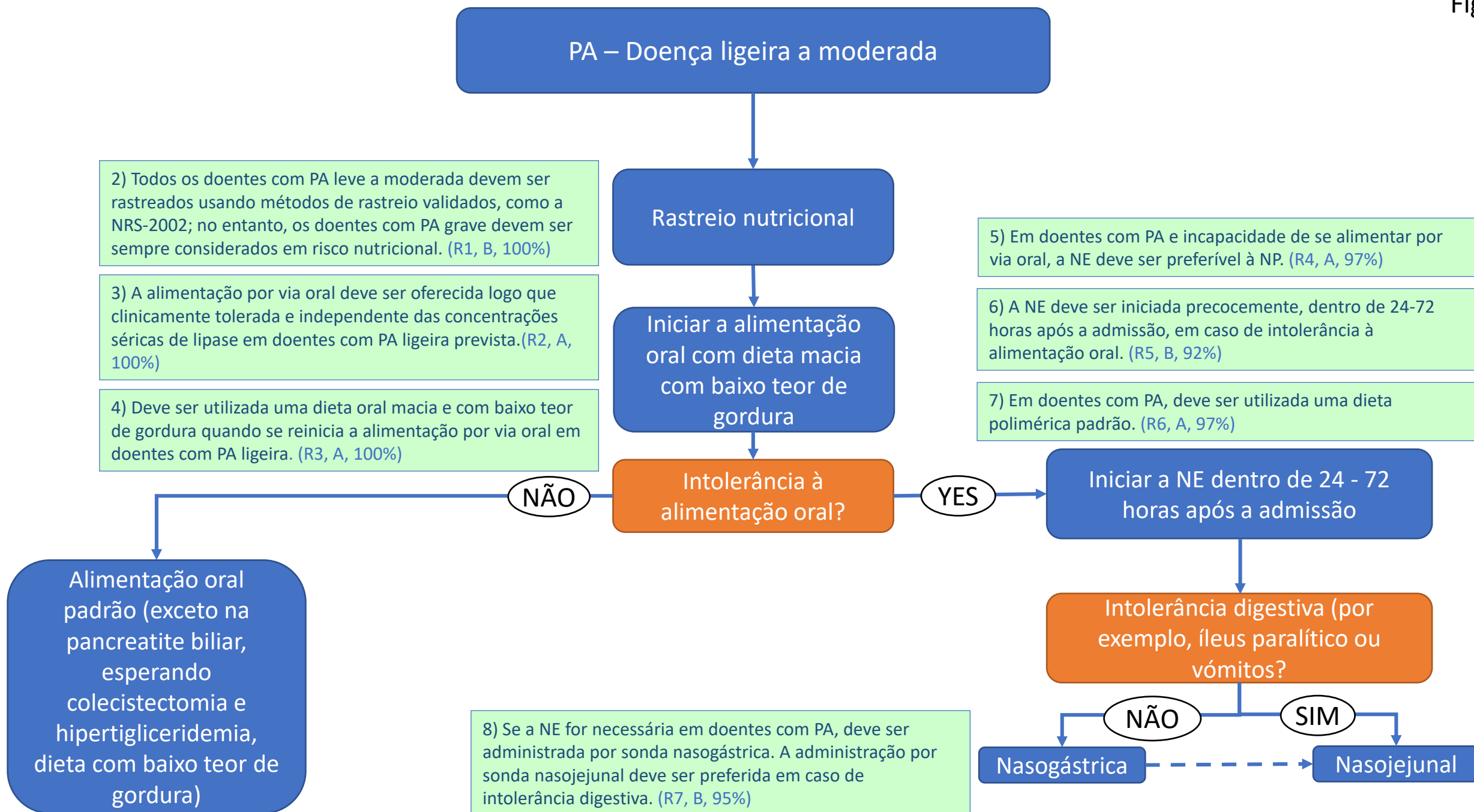
- [121] Mann ST, Stracke H, Lange U, Klor HU, Teichmann J. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis. *Metabolism*. 2003;52:579-85.
- [122] Haas S, Krins S, Knauerhase A, Lohr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *JOP*. 2015;16:58-62.
- [123] Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:771-5.
- [124] Lohr JM, Hummel FM, Pirilis KT, Steinkamp G, Korner A, Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1024-31.
- [125] DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med*. 1977;296:1318-22.
- [126] D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Lohr M, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas*. 2014;43:834-41.
- [127] Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar JS, Bapaye A, Kini D, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13:133-9.
- [128] Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:426-36.
- [129] Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2276-86.
- [130] Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD008227.
- [131] Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ, Delzenne B, Hofmann AF, de Goeij JJ, et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:203-13.
- [132] Taylor CJ, Thieroff-Ekerdt R, Shiff S, Magnus L, Fleming R, Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:675-80.
- [133] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:993-1000.
- [134] Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 Suppl 6:vi1-28.
- [135] Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006;33:156-62.

- [136] O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:319-23.
- [137] Halm U, Loser C, Lohr M, Katschinski M, Mossner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:951-7.
- [138] Opekun AR, Jr., Sutton FM, Jr., Graham DY. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:981-6.
- [139] Vecht J, Symersky T, Lamers CB, Masclee AA. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:721-5.
- [140] FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336:1283-9.
- [141] Ferrie S, Graham C, Hoyle M. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving entérica feeds. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:349-51.
- [142] Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1152-61.
- [143] Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology*. 2015;15:449-55.
- [144] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:484-8.
- [145] Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006;55:1056-7.
- [146] Sander-Struckmeier S, Beckmann K, Janssen-van Solingen G, Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON(R)) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas*. 2013;42:983-9.
- [147] Ni Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018;18:379-85.
- [148] Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387:1957-66.
- [149] Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016;264:949-58.
- [150] Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164:1035-48.
- [151] Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2008;247:950-61.

- [152] Yin Z, Sun J, Yin D, Wang J. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147:961-8.
- [153] Diener MK, Huttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dorr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet.* 2017;390:1027-37.
- [154] Zhou Y, Shi B, Wu L, Wu X, Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: Evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: A meta-analysis. *Pancreatology.* 2015;15:372-9.
- [155] Bachmann K, Tomkoetter L, Erbes J, Hofmann B, Reeh M, Perez D, et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up. *J Am Coll Surg.* 2014;219:208-16.
- [156] Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:219-28.
- [157] Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JI, Drewes AM, Engelhardt JF, et al. Chronic Pancreatitis in the 21st Century - Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas.* 2016;45:1365-75.
- [158] Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2680-6.
- [159] Bang UC, Benfield T, Bendtsen F, Hyldstrup L, Beck Jensen JE. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:320-6.
- [160] Expert Panel on Musculoskeletal I, Ward RJ, Roberts CC, Bencardino JT, Arnold E, Baccei SJ, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Osteoporosis and Bone Mineral Density. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:S189-S202.
- [161] American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:791-4.
- [162] Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization technical report series. 2003;921:1-164, back cover.
- [163] de-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology.* 2013;13:18-28.
- [164] Delhaye M, Van Steenberghe W, Csemeli E, Pelckmans P, Putzeys V, Roeyen G, et al. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment. *Acta Gastroenterol Belg.* 2014;77:47-65.
- [165] Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381-406.
- [166] Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Entérica Nutr.* 2012;36:284-91.
- [167] Maruki J, Sai JK, Watanabe S. Efficacy of low-fat diet against dyspepsia associated with nonalcoholic mild pancreatic disease diagnosed using the Rosemont criteria. *Pancreas.* 2013;42:49-52.
- [168] Castineira-Alvarino M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Nieto-Garcia L, et al. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2013;32:830-6.

- [169] Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:517-25.
- [170] Greer JB, Greer P, Sandhu BS, Alkaade S, Wilcox CM, Anderson MA, et al. Nutrition and Inflammatory Biomarkers in Chronic Pancreatitis Patients. *Nutr Clin Pract.* 2018.
- [171] Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res.* 2012;32:1991-8.
- [172] Caliari S, Benini L, Sembenini C, Gregori B, Carnielli V, Vantini I. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:90-4.
- [173] Caliari S, Benini L, Bonfante F, Brentegani MT, Fioretta A, Vantini I. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric entérica diets in severe pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:749-52.
- [174] Stanga Z, Giger U, Marx A, DeLegge MH. Effect of jejunal long-term feeding in chronic pancreatitis. *JPEN J Parenter Entérica Nutr.* 2005;29:12-20.
- [175] Skipworth JR, Raptis DA, Wijesuriya S, Puthucheary Z, Olde Damink SW, Imber C, et al. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis. *JOP.* 2011;12:574-80.
- [176] Ridditid W, Lehman GA, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, et al. Short- and long-term outcomes from percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension. *Surg Endosc.* 2017;31:2901-9.
- [177] O'Keefe S, Rolniak S, Raina A, Graham T, Hegazi R, Centa-Wagner P. Entérica feeding patients with gastric outlet obstruction. *Nutr Clin Pract.* 2012;27:76-81.
- [178] Silk DB. Formulation of entérica diets for use in jejunal entérica feeding. *Proc Nutr Soc.* 2008;67:270-2.





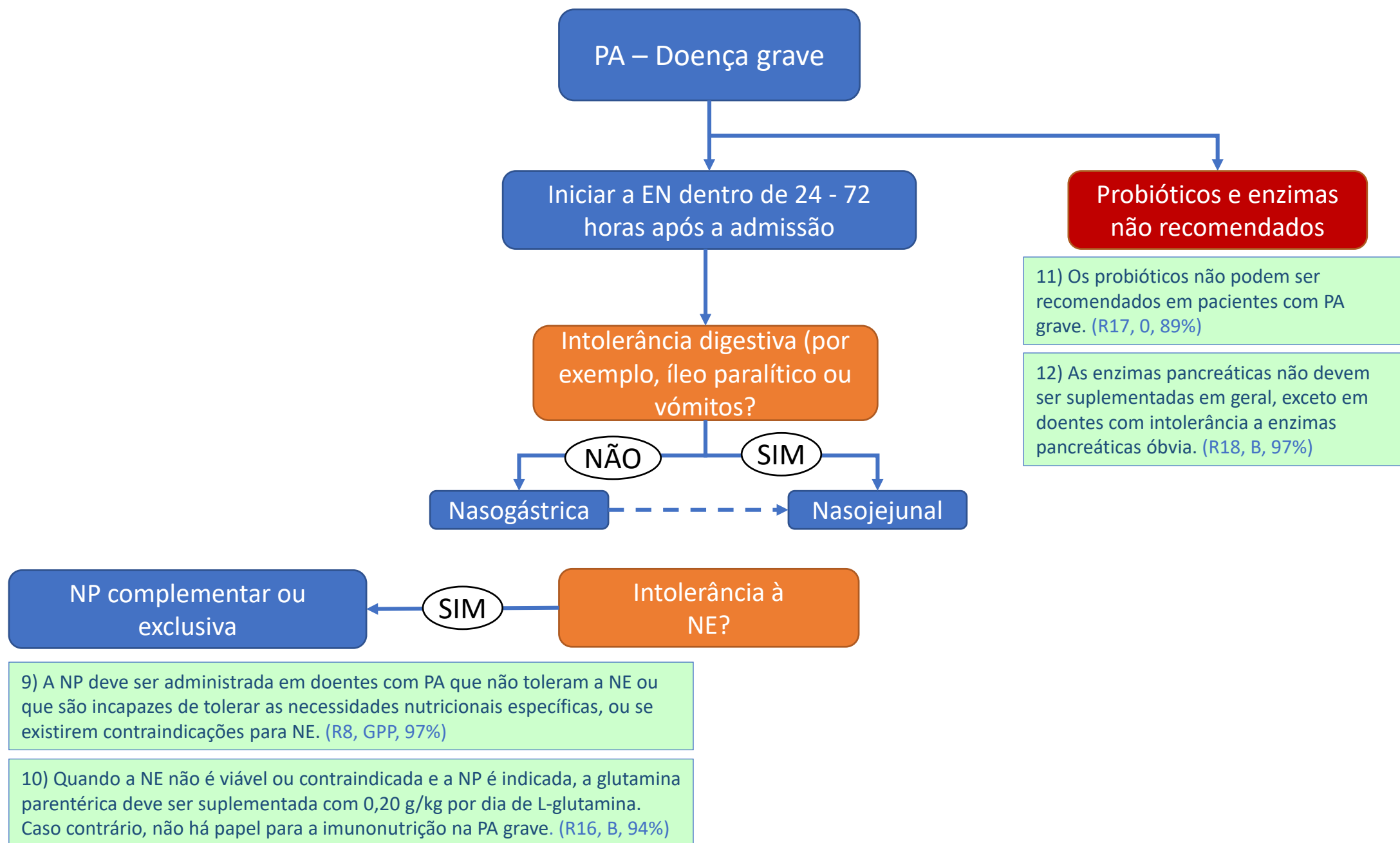
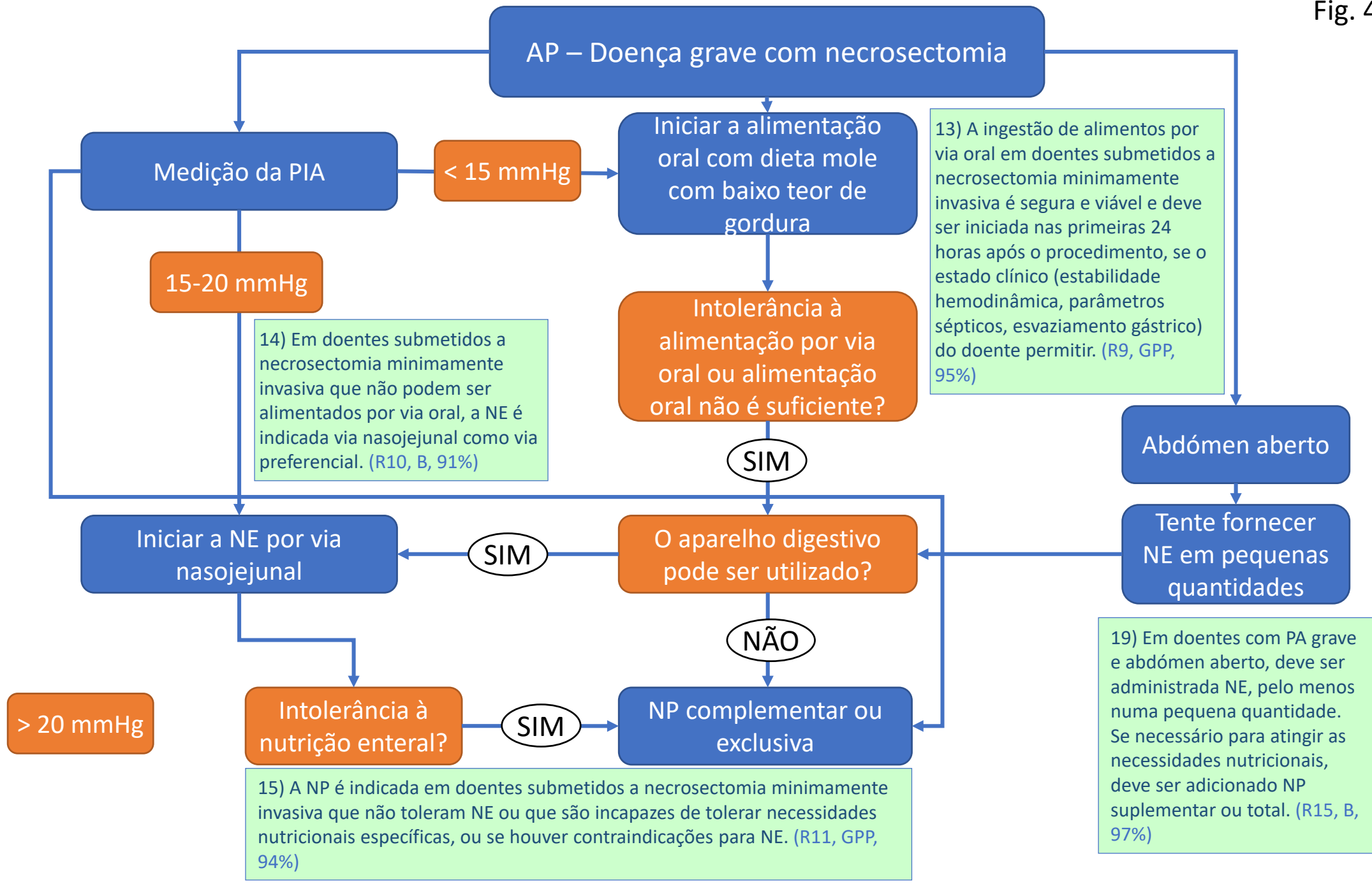


Fig. 4

16) Em doentes com PA e PIA graves < 15 mmHg, NE precoce deve ser iniciada via nasojunal, como via preferencial, ou sonda nasogástrica. A PIA e o estado clínico dos doentes durante a NE devem ser monitorizados continuamente. (R12, A, 91%)

17) Em doentes com PA grave e PIA > 15 mmHg de NE deve ser iniciada por via nasojunal a partir de 20 mL/hora, aumentando a taxa de acordo com a tolerância. Deve ser considerada a redução ou descontinuação temporária da NE quando os valores da PA aumentarem ainda mais de acordo com a NE. (R13, B, 94%)

18) Em doentes com PA e PIA graves > 20 mmHg ou na presença de SCA, a NE deve ser (temporariamente) interrompida e a NP deve ser iniciada. (R14, GPP, 94%)



Gestão nutricional da pancreatite

Pancreatite crónica (PC)

20) O risco de desnutrição na PC é alto e a desnutrição é comum em doentes com PC. (S2, 100%)

21) Insuficiência pancreática, dor abdominal, abuso de álcool, menor ingestão alimentar, diabetes mellitus e tabagismo são as principais causas de desnutrição na PC. (S3, 97%)

Diagnóstico

Gestão nutricional

Avaliação do estado nutricional e rastreio de deficiências de micro e macronutrientes

Verificar se há IEP e TREP

Diagnóstico e tratamento de doenças ósseas

Nutrição oral e SNO

NE e NP

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 6

Avaliação do estado nutricional e rastreio de deficiências de micro e macronutrientes

22) O estado nutricional deve ser avaliado de acordo com os sintomas, funções orgânicas, antropometria e valores bioquímicos. Apenas o IMC não deve ser usado, pois não regista sarcopenia no doente obeso com PC. (R19, GPP, 97%)

23) Os doentes devem ser submetidos a rastreio de deficiências de micro e macronutrientes pelo menos de doze em doze meses; pode ser necessário que o rastreio ocorra mais frequentemente em doentes com doença grave ou má absorção não controlada. (R20, GPP, 100%)

Avaliação antropométrica

- Alteração do peso corporal
- Avaliação funcional (preensão manual/teste de sentar e levantar/6 min a pé)
- Espessura das pregas cutâneas, circunferência da cintura e do meio do braço
- Presença de ascite/edema

Avaliação bioquímica

- Geral (Na, K, Cl, testes hepáticos, função renal)
- Vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)
- Saúde óssea (hormona paratiroideia, Ca)
- Oligoelementos (Mg, Se, Zn)
- Triagem de anemia (hemoglobina, estudos de ferro, ferritina, vitamina B12, folato)
- Inflamação (proteína C-reativa)
- Albumina/pré-albumina

Avaliação dos sintomas

- Alteração do apetite e da ingestão alimentar
- Presença de sintomas que afetam a ingestão oral (náusea / dor / indigestão / saciedade precoce)
- Presença de disfunção exócrina/endócrina

Composição corporal

- Tomografia computadorizada / ultrassom de reservas musculares (massa muscular)
- Digitalização DXA (densidade mineral óssea)

