



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Faculdade de Medicina da Bahia

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Tabagismo como fator de risco para
pancreatite crônica - revisão sistemática de
literatura**

Juliana Oliveira Gonçalves

Salvador (Bahia)

Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

Gonçalves, Juliana Oliveira
Tabagismo como fator de risco para pancreatite crônica - revisão sistemática de literatura / Juliana Oliveira Gonçalves. -- Salvador, 2016.
85 f. : il

Orientador: Jorge Carvalho Guedes.
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

1. Pancreatite Crônica. 2. Tabagismo. 3. Calcificações pancreáticas. 4. Câncer. I. Guedes, Jorge Carvalho. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Faculdade de Medicina da Bahia

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tabagismo como fator de risco para pancreatite crônica - revisão sistemática de literatura

Juliana Oliveira Gonçalves

Professor orientador: **Jorge Carvalho Guedes**

Monografia de conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Salvador (Bahia)

Outubro, 2016

Monografia: Tabagismo como fator de risco para Pancreatite Crônica – Revisão Sistemática de Literatura, de Juliana Oliveira Gonçalves.

Professor orientador: **Jorge Carvalho Guedes**

COMISSÃO REVISORA:

- **Jorge Carvalho Guedes** (Presidente), Professor Associado II do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Wânia Márcia Aguiar**, Professora Titular do Departamento de Neurociências e saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães**, Professora Titular do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Sem fazer tentativas reais

Sem escolhas e conflitos

Não pode haver conhecimento, progresso, grandes feitos e lendas...

(Brendon Burchard)

*Aos meus pais, **Maria José e Augusto** pelo amor, incentivo e sabedoria. Ao meu esposo e companheiro, **Fabício** pelo amor, apoio incondicional, carinho e companheirismo e, à minha doce filhinha **Júlia** pela doçura, alegria, compreensão e inspiração.*

Vocês são o melhor incentivo para seguir nessa bela caminhada.

EQUIPE

- Juliana Oliveira Gonçalves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: jubaog@gmail.com;
- Professor orientador: Jorge Guedes. Correio-e:
jorge.guedes.ufba@gmail.com;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|----------------------|
| 1. Recursos Próprios |
|----------------------|

AGRADECIMENTOS

- À Deus, por guiar a minha caminhada e estar sempre a meu lado.
- À minha família pela presença e apoio em todos os momentos.
- A meu professor orientador Dr Jorge Guedes, pela presença constante, incentivo e ensinamentos que muito contribuíram para meu crescimento pessoal e minha formação acadêmica.
- Aos professores revisores que muito prontamente se dispuseram a contribuir com seu tempo e conhecimento para melhorar este trabalho.
- Às minhas amigas e colegas da Faculdade de Medicina da Bahia, Raissa, Priscila, Valéria, Tyanne, Suelen e Maiara que com seu apoio diário muito contribuíram para eu superar as adversidades e tornar esta caminhada mais leve.
- A meu esposo Fabricio de Jesus Ribeiro que me deu todo o incentivo em seguir este caminho de luta pelo sonho de cursar medicina e que contribuiu com sugestões, correções e disponibilidade ilimitada.

Sumário

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS	1
I. RESUMO.....	2
II. RAZÕES E OBJETIVOS DA PESQUISA.....	3
II.1 Fundamentos e relevância	3
II.2 Hipóteses.....	5
II.3 Objetivos.....	6
II.3.1. Objetivo principal	6
III. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
III.1 Pancreatite crônica.....	6
III.1.1. Etiologia	10
III.1.2. Diagnóstico.....	10
III.1.3 Tratamento e prognóstico.....	13
III.2 Tabagismo	15
III.2.1. Mecanismos de agressão	16
III.2.2. Complicações.....	19
III.2.3. Dor e tabaco.....	25
IV. PLANO DE TRABALHO E MÉTODOS	27
IV.1 Desenho de estudo	27
IV.2 Delineamento geral do estudo	28
IV.3 Desfechos clínicos estudados.....	28
IV.4 Tipos de estudo incluídos	28

IV.5	Tipos de estudo excluídos	29
IV.6	Localização dos estudos	29
IV.6.1.	Estratégia para identificação dos artigos	29
IV.7	Análise dos estudos selecionados.....	31
IV.8	Coleta de dados.....	33
IV.9	Análise e apresentação dos resultados.....	34
v.	RESULTADOS	34
V.1	Busca no PUBMED.....	34
V.2	Busca no SCOPUS.....	35
V.3	Busca no LILACS/SCIELO	36
V.4	Total de artigos selecionados	36
V.5	Avaliação da qualidade dos estudos	38
V.6	Estudos Incluídos.....	39
V.6.1.	Estudos que abordaram Pancreatite Crônica	39
IV.6.2.	Estudos que abordaram Pancreatite Aguda.....	50
VI.	DISCUSSÃO	52
VI.1	Diagnóstico da Pancreatite Crônica	52
VI.2	Tabagismo	53
VI.3	Tabagismo na Pancreatite Crônica	55
VI.4	Limitações.....	59
VII.	CONCLUSÃO	60
VIII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
IX.	ANEXOS	72

Anexo 1- Formulário para registro de dados dos estudos 72

Anexo 2- Artigos excluídos na pré-seleção 73

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 - Principais fatores do tabagismo e seus mecanismos de agressão ao Pâncreas	17
Quadro 2 - Fatores do tabagismo associados ao Câncer de Pâncreas.....	20
Quadro 3 – Estratégia de busca.....	30
Quadro 4 – Critérios de verificação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para a revisão sistemática adaptados da declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)	32
Tabela 1– Artigos que relacionam tabagismo à pancreatite crônica incluídos na revisão sistemática de literatura	36
Fluxograma 1 - Seleção de artigos que relacionam tabagismo à pancreatite crônica	37
Gráfico 1- Percentual de artigos excluídos após pré-seleção e motivo da exclusão ...	37
Quadro 5– Análise qualitativa dos estudos selecionados	38
Quadro 6– Análise comparativa dos métodos diagnósticos para Pancreatite utilizados nos artigos incluídos e variáveis relacionadas ao tabagismo	41

I. RESUMO

TABAGISMO COMO FATOR DE RISCO PARA PANCREATITE CRÔNICA – REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA. A pancreatite crônica (PC) é caracterizada como um processo inflamatório do pâncreas, com fibrose e destruição progressiva por necrose/apoptose de células acinares, inflamação e obstrução de canais, levando às insuficiências endócrina e exócrina pancreáticas. O tabagismo foi reportado como fator de risco para a pancreatite crônica em 1982. O objetivo desta revisão sistemática de literatura é determinar o nível de evidência da associação entre Tabagismo e Pancreatite Crônica. Foi utilizada uma estratégia de busca estruturada com utilização dos termos *Smoking, Smoke, Tobacco, Pancreatitis, Chronic Pancreatitis e Alcoholic Pancreatitis*, com emprego de operadores booleanos específicos nos bancos de dados: SCOPUS, PUBMED e LILACS. Foram incluídos no estudo artigos do tipo coorte em inglês, publicados nos últimos dez anos nos quais foi estudada a associação entre tabagismo e pancreatite crônica. Os artigos foram identificados por títulos e resumos, triados, lidos para definir elegibilidade, analisados quanto à inclusão ou não. Os dados dos artigos incluídos foram analisados através dos critérios de qualidade da iniciativa Strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology (“Strobe – Aprimorando a apresentação de resultados de estudos observacionais em epidemiologia”). Cinco artigos satisfizeram os critérios propostos e seus dados foram selecionados e analisados, nestes se verificou que fumar mais que 15 pacotes-ano piora a dor em pacientes com pancreatite crônica e superior a 20 pacotes-ano provoca alterações pancreáticas estruturais e consequente comprometimento da função; fumar mais que 35 pacotes-ano de cigarro é fator de risco significativo para o desenvolvimento da PC independente do uso de álcool, e esta relação é dose-dependente. Cessar o tabagismo é fator profilático primário e secundário para pancreatite.

PALAVRAS-CHAVES: Pancreatite Crônica, Tabagismo, Calcificações pancreáticas, Câncer

II. RAZÕES E OBJETIVOS DA PESQUISA

II.1 Fundamentos e relevância

O pâncreas é um dos órgãos acessórios do sistema digestório e é responsável pela produção de suco pancreático que ajuda do processo de digestão dos alimentos e pela produção de hormônios essenciais como insulina e glucagon. A inflamação do pâncreas é denominada pancreatite e pode ser aguda, quando a manifestação é súbita ou crônica, quando acontece por danos contínuos ao pâncreas.

A pancreatite crônica (PC) é uma doença fibroinflamatória progressiva do parênquima secretório pancreático que é destruído e substituído por tecido fibroso, eventualmente levando à desnutrição e diabetes, e tem como principal sintoma a dor recorrente ou constante e incapacitante¹. Na maioria dos pacientes o consumo de álcool é o fator etiológico principal; a patogênese da doença foi revisada através da classificação M-ANNHEIM que apontou consumo de álcool, consumo de nicotina, fatores nutricionais, fatores hereditários, alterações nos ductos pancreáticos, fatores imunológicos e fatores metabólicos raros como as prováveis causas da PC².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo e estima-se que entre os adultos

cerca de um terço da população seja fumante, predispondo a aproximadamente cinquenta tipos de doenças, principalmente as cardiovasculares, respiratórias e o câncer.

Os princípios para o tratamento da PC incluem a eliminação de fatores etiológicos como tabaco e álcool, alívio de sintomas clínicos, melhora da função pancreática, tratamento de complicações e melhoria da qualidade de vida³.

A pancreatite crônica é menos incidente que a pancreatite aguda, mas reduz a qualidade de vida dos pacientes gerando cerca de 5 a 12 casos por 100 mil habitantes nos Estados Unidos, dos quais 56% são homens, com idade média ao diagnóstico de 58 anos^{4,5}. Em 2000 a PC ocasionou 327 mil hospitalizações, 200 mil visitas emergenciais e 532 mil visitas custando cerca de 2,5 bilhões de dólares aos Estados Unidos⁶. Os dados epidemiológicos específicos sobre a pancreatite crônica são escassos no Brasil, mas em 1990 em Belo Horizonte e São Paulo a maioria dos casos de PC foi representada por Pancreatite Crônica Calcificante (CCP), sendo a condição relativamente frequente no sudeste e com incidência crescente no sul e centro-oeste. As diferenças regionais devem-se sobretudo, aos diferentes padrões raciais, econômicos, sociais e nutricionais deste extenso país que é o Brasil⁷.

Em 1982 o tabagismo foi inicialmente reportado como fator de risco para a pancreatite crônica⁸, e desde então vários estudos tem confirmado tal associação.

Diversos estudos epidemiológicos associam o hábito de fumar à dor crônica devido a modificação nas vias e centros nervosos de processamento da dor, com sequência de danos estruturais em outros sistemas, e fatores psicossociais. Por isso, sendo o tabagismo muito freqüente no Brasil e estando claramente envolvido na patogênese da pancreatite crônica, o que se pretende neste trabalho é coligir as evidências científicas que associam o tabagismo à Pancreatite Crônica.

II.2 Hipóteses

As seguintes hipóteses serão testadas:

HO: O Tabagismo não é um fator de risco para o desenvolvimento da Pancreatite Crônica.

HA: O Tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento da Pancreatite Crônica.

II.3 Objetivos

II.3.1. Objetivo principal

Determinar o nível de evidência da associação entre Tabagismo e Pancreatite Crônica.

II.3.2. Objetivo secundário

Correlacionar o tabagismo com as manifestações clínicas da pancreatite crônica.

III. REVISÃO DE LITERATURA

III.1 Pancreatite crônica

A pancreatite crônica é caracterizada por um processo inflamatório do pâncreas, que é substituído por tecido conjuntivo fibroso e destruído progressivamente. Clinicamente, na fase inicial há tipicamente dor ou episódios recorrentes de pancreatite e complicações que levarão a fases avançadas com sintomas relacionados à insuficiência endócrina e exócrina do pâncreas⁹.

A pancreatite crônica é caracterizada por progressiva fibrose e destruição do tecido glandular por processos como necrose/apoptose, inflamação ou obstrução de canais. Evidências apontam as células estreladas pancreáticas – células do sistema fagocítico-mononuclear tissular que ativadas, tornam-se mediadoras da fibrose, resultando em formação de matriz

extracelular nos espaços intersticiais e em áreas de destruição de células acinares ou em ductos lesados; conduzindo à perda progressiva da morfologia e estrutura lobular do pâncreas, deformação dos ductos e alterações graves no arranjo e composição das ilhotas pancreáticas^{2,10}.

As principais manifestações clínicas são dor, perda ponderal associada a má absorção de nutrientes e diabetes; se traduzindo em alguns pacientes como diarreia e má nutrição⁹.

Estudos experimentais em animais tem demonstrado que a pancreatite começa como pancreatase, processo em que a célula acinar libera enzimas recém sintetizadas nos vasos linfáticos, interstício ou sangue circulante, causando ativação de espécies reativas de oxigênio (ERO) que iniciam uma série de cascatas de sinalização com intensa produção de citocinas e quimiocinas deflagrantes do processo inflamatório¹.

Os danos iniciais aos compartimentos celulares ou tecidos pancreáticos levam ao dano celular que ocasiona liberação de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento como TGF β 1, IL-8, fator de crescimento plaquetário e quimiocinas envolvidos no recrutamento de células pró-inflamatórias, especialmente os macrófagos^{11,12}.

Posteriormente, há a formação da fibrose. A fibrogênese pancreática é causada por lesões que podem envolver células intersticiais, ductais e/ou

acinares, dependendo do fator etiológico; mas sabe-se que a destruição de quaisquer destes compartimentos associa-se a transformação de células estelares em miofibroblastos que expressam α actina de músculo liso, proliferam e secretam colágeno fibrilar, incluindo colágeno tipo I, tipo III e fibronectina que em conjunto são depositados na matriz extracelular^{13,14,15}, substituindo o infiltrado inflamatório e afetando a arquitetura e função dos tecidos pancreáticos restantes.

Forma-se um ciclo vicioso uma vez que, a fim de facilitar a deposição de matriz extracelular recém-formada, miofibroblastos aumentam a síntese de enzimas como metaloproteinases reguladas por TGF β 1, capazes de destruir a matriz pericelular normal e aumentar a fibrogênese pancreática reduzindo a degradação do colágeno. Em caso de declínio da produção de matriz, os miofibroblastos podem desaparecer ou por apoptose ou por retorno à forma de fibroblastos¹⁶.

Em pacientes com pancreatite crônica fora das crises de agudização, a composição do fluido pancreático provoca reações ainda não conhecidas, predispondo a formação de depósitos protéicos precursores de deposição de carbonato de cálcio. Ocorre aumento da secreção de enzimas e de cálcio, com redução do inibidor de serina-protease tipo 1 Kazal (SPINK 1), bicarbonato e citrato; as espécies reativas de oxigênio (ERRO) são geradas sinalizando o estresse oxidativo contínuo. A tentativa de compensar se faz por elevação das

concentrações de antioxidantes naturais, lactoferrina e mucina. As concentrações de duas proteínas secretórias são alteradas (PAP/regIII ativada por estresse eletrolítico e PSP/reg, antes chamada litostatina) e induzem à fibrose, devido à digestão parcial pela tripsina. Há aumento de GP-2, componente de membranas de grânulos de zimogênio; as concentrações de enzimas lisossômicas aumentam no fluido ductal e vestígios de tripsina ficam evidentes e a via metabólica da metionina é comprometida¹. Essas alterações são responsáveis pela modificação da fluidez do suco pancreático, com consequente obstrução ductal.

As alterações patológicas de portadores de PC incluem fibrose intersticial, dilatação de ductos pancreáticos, pseudocistos e destruição acinar. E de acordo com estas alterações, a doença pode ser dividida em pancreatite crônica calcificada, obstrutiva e inflamatória. A forma mais comum é a calcificada que se caracteriza por fibrose intersticial esporádica, trombo protéico ou calcificações nos ductos pancreáticos; a obstrutiva pode levar a dilatação de ductos e perda acinar por obstrução local ou estenose de ductos resultando em fibrose. Já a forma inflamatória envolve principalmente fibrose, aplasia pancreática e intenso infiltrado mononuclear. Além destas alterações, externamente ao pâncreas pode-se notar obstrução biliar, compressão de veia porta e formação de trombo³.

III.1.1.Etiologia

A classificação M-ANNHEIM pressupõe que na maioria dos pacientes a pancreatite crônica resulta de interações entre diversos fatores de risco, dessa forma estes fatores foram agrupados em categorias como consumo de álcool (A), inalação de tabaco (N), fatores nutricionais (N), fatores hereditários (H), alterações nas eferências pancreáticas (E), fatores imunológicos (I) e diversos fatores raros e metabólicos (M) de acordo com a prevalência de cada um².

O consumo de álcool é considerado a principal causa de PC, sendo fator predominante em mais de 60% dos casos ocidentais de pancreatite crônica. Outras causas incluem hiperlipidemia, hipercalcemia, anormalidade pancreática congênita, trauma ou cirurgia no pâncreas, doença auto-imune e mutações ou defeitos genéticos¹⁷. Vinte a trinta por cento dos pacientes são rotulados como portadores de pancreatite idiopática, sem causa definida para a doença³.

III.1.2.Diagnóstico

Os métodos diagnósticos da pancreatite crônica tem evoluído com o surgimento de novos exames de imagem, sendo que os maiores avanços são associados ao advento da ultrassonografia e da ressonância magnética⁹.

A apresentação clínica pode ser classificada em quatro tipos: Tipos I (ataque agudo), II (dor crônica), III (complicações locais) e IV (insuficiência pancreática). A dor abdominal é o mais freqüente sintoma, mas não está

presente em 3 – 20% dos casos; sendo que diagnóstico nessa circunstância é feito quando complicações locais (pseudocistos, obstruções gastrintestinais, hipertensão portal, efusão peritoneal, fístula pancreática, etc) ou insuficiência pancreática endócrina e/ou exócrina (dispepsia, esteatorréia, diabetes mellitus, perda de peso, etc.) se fazem presentes³.

Ao exame físico, os pacientes podem apresentar sensibilidade epigástrica, sinais de irritação peritoneal em casos agudos ou inchaço epigástrico que sugeriria pseudocisto, massa inflamatória ou câncer³.

As alterações exócrinas provenientes da insuficiência pancreática na forma subclínica, leve ou moderada elevam significativamente o risco de osteoporose, fraturas e hipovitaminoses como de vitaminas D e E, apesar de se tornarem mais comuns cerca de 10 anos após o início das manifestações evidentes de PC¹⁸.

A avaliação clínica não invasiva inclui testes da função pancreática, como o ensaio da elastase fecal com anticorpos específicos, teste respiratório com lipídios marcados com ^{13}C ¹⁸ e estimativa do suco pancreático durante a estimulação por secretina, que suplementam os métodos de rastreio por bioimagem⁹. Além disso, testes funcionais do pâncreas exócrino podem fornecer pistas valiosas, mas não conseguem atingir a sensibilidade ideal.

O diagnóstico por imagem é o mais empregado e envolve, em complexidade crescente: radiografia simples de abdome, que permite identificação de calcificações; ultrassonografia transabdominal, que rastreia alterações morfológicas no pâncreas e ductos pancreáticos, com baixa sensibilidade e de forma operador-dependente; Tomografia computadorizada (TC), que fornece imagens de calcificações, pseudocistos e dilatações irregulares dos ductos pancreáticos bem como irregularidade de bordas e limites do pâncreas; colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) que demonstra grau de dilatação dos ductos e local exato de calcificações sobrepondo-se à TC por detectar com maior acurácia as calcificações. A ultrassonografia endoscópica, método de uso mais recente, possui sensibilidade 80% maior que a USG abdominal na identificação de estenoses, dilatações irregulares, calcificações e aumento de densidade parenquimatosa; entretanto a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) persiste como técnica considerada padrão ouro para o diagnóstico³.

Os principais avanços são na ressonância magnética e na ultrassonografia, inclusive utilizando imagem de difusão ponderada para estimar o nível de fibrose indiretamente¹⁹. Ultrassonografia com contraste e elastografia são outros exemplos de novas técnicas que possibilitam diferenciar lesões benignas e malignas²⁰.

III.1.3 Tratamento e prognóstico

De 30 a 60% dos pacientes com pancreatite desenvolvem complicações de sua doença como alterações da estrutura dos ductos biliares, massas inflamatórias, pseudocistos e pedras nos ductos pancreáticos, requerendo ou tratamento de intervenção ou cirúrgico¹⁸.

Os objetivos do tratamento para a Pancreatite Crônica envolvem alívio da dor aguda ou crônica, estabilização do processo patológico para evitar ataques de repetição, correção de alterações metabólicas como diabetes e desnutrição, gerenciamento de complicações e abordagem de questões psicossociais, sendo que tratamento endoscópico, cirúrgico ou ambos, são necessários apenas quando o tratamento médico é falho no controle da dor¹.

As principais indicações cirúrgicas são para casos de dor intratável, estenose duodenal e suspeita de malignidade, objetivando a preservação das funções endócrinas e exócrinas pancreáticas²¹.

Pacientes que tem ou são susceptíveis ao desenvolvimento de esteatorréia (excreção patológica de gordura nas fezes superior a 15 gramas diários) ou aqueles com anormalidade no teste de função pancreática com evidências clínicas de má absorção devem receber suplementação com enzimas pancreáticas, sobretudo pancreolipase¹⁸.

Pacientes com carcinoma pancreático não operados tem menos de 1 ano de expectativa de vida, mas após a ressecção bem sucedida há de 20 a 25% de probabilidade de 5 anos de sobrevivência²².

Pseudocistos de pâncreas são as complicações mais comuns tanto na pancreatite aguda quanto na crônica, sendo prevalentes em 20-40% dos casos de PC²³. Pseudocistos sintomáticos devem ser tratados, sendo o tratamento endoscópico ou cirúrgico nos casos sintomáticos indicados independente do tamanho do pseudocisto¹⁸. Os pseudocistos que cursam com complicações como obstrução gástrica, hemorragia, dor, colestase ou estenose vascular devem ser tratados endoscópica e cirurgicamente. O tratamento cirúrgico, apesar de estar associado a uma morbimortalidade um pouco maior, tem taxa de sucesso mais elevada que a drenagem endoscópica do pseudocisto para duodeno ou estômago²⁴.

Pseudocistos assintomáticos com mais de 5 cm de diâmetro que não regridem após 6 semanas podem ser tratados, pois podem causar complicações como ruptura, infecção, icterícia ou hemorragia em 41% dos casos²⁵; não apresentando usualmente regressão espontânea.

Quando há estenose distal de ducto biliar com colestase ou icterícia, a cirurgia ou implante endoscópico de stent podem ser realizados, mas se houverem calcificações intrapancreáticas a cirurgia é preferível¹⁸.

A dor provocada pela pancreatite crônica pode ser tratada de acordo com as recomendações da OMS com uso de paracetamol, tramadol, morfina, entre outros; o tratamento cirúrgico é o método mais eficaz para alívio da dor a longo prazo¹⁸.

Avaliação dietética, auxílios psicológico e especializado em terapia da dor; acompanhamento com médico de cuidados primários para estratégias de tratamento visando continuidade de cuidados devem ser avaliados para minimizar riscos e reduzir uso de narcóticos¹.

III.2 Tabagismo

Apesar de o álcool ser o principal fator etiológico da pancreatite crônica, beber e fumar são hábitos que muitas vezes coexistem e, a prevalência do uso de cigarros pode aumentar a quantidade de álcool consumida e vice versa . Há mais de 30 anos diversos estudos tem associado o tabagismo à pancreatite crônica, evidenciando aumento do risco de pancreatite^{1,10,26,27,28,29,30,31}.

O risco para desenvolvimento de pancreatite crônica aumenta com a quantidade de cigarros fumada e é também maior nos fumantes ativos que nos ex-fumantes. É também evidente que apesar de os efeitos do tabagismo sobre a incidência de pancreatite crônica serem maiores quando associados ao álcool, o tabagismo por si aumenta o risco de PC¹⁰. Indivíduos alcoolistas com ingestão superior a 400g de etanol por mês e os fumantes que usam mais de

20 maços ao ano tem um risco muito maior para desenvolverem PC. Mais que 10 anos de abstinência são necessários para reduzir o risco para pancreatite crônica ao nível dos não fumantes²⁶.

Foi estimado que fumar contribui com 25% do risco de desenvolvimento da pancreatite crônica, e a permanência do hábito após o diagnóstico da doença acelera a progressão da mesma²⁷.

III.2.1.Mecanismos de agressão

Cerca de 4000 substâncias químicas foram identificadas na fumaça do cigarro, e mais de 60 destas são carcinógenos potenciais. A nicotina e 4-metilnitrosamino – 1,3 piridil-1 butanona (NNK) são os mais relacionados nos estudos com a doença pancreática²⁸.

Em modelos animais expostos cronicamente à fumaça de cigarro verificou-se desenvolvimento de lesão pancreática, níveis elevados de zimogênios como tripsinogênio e quimotripsinogênio²⁹ e expressão de um gene alterado que afeta o inibidor endógeno do tripsinogênio (PSTI)²⁸. Quando a exposição ao tabaco se associou ao consumo de álcool, houve piora da isquemia pancreática e aumento do infiltrado leucocitário³⁰.

A nicotina é rapidamente absorvida nos pulmões e é metabolizada através da via do citocromo P450 (CYP450) 2A6. Polimorfismos em CYP2A6 tem sido relacionados a variações genéticas que ocasionam mudanças no

metabolismo da nicotina, podendo também estar envolvidos nas alterações pancreáticas³¹. Além disso, níveis elevados de enzimas P450 tem sido relatados em pacientes com pancreatite crônica e câncer pancreático quando comparados com controles saudáveis.

Metabólitos de nicotina foram detectados em amostras de suco pancreático de fumantes, em altos níveis, suficientes para ativação de receptores de superfície celular no pâncreas exócrino que mediarão a pancreatite e o câncer de pâncreas³². O quadro 1 expõe os fatores do tabagismo associados a lesões pancreáticas.

Quadro 1 - Principais fatores do tabagismo e seus mecanismos de agressão ao Pâncreas

Fator	Mecanismos de Agressão
Nicotina	<ul style="list-style-type: none"> - Ativa receptores celulares de superfície no pâncreas exócrino; - Estimula vacuolização, picnose e cariorrexe; - Reduz resposta secretória pancreática; - Estimula retenção de pró-enzimas; - Modula o estresse oxidativo; - Modula a peroxidação lipídica;
NNK (4-metilnitrosamino – 1,3 piridil-1 butanona)	<ul style="list-style-type: none"> - Eleva a produção de AMPc - Incrementa liberação de ácido aracdônico - Predispõe inflamação - Ativa zimógenos digestivos prematuramente

Em diversos estudos a exposição à nicotina resultou em tumefação celular, vacuolização, picnose e cariorrexe no pâncreas exócrino, juntamente

com decréscimo da resposta secretória e retenção de pró-enzimas pancreáticas^{33,34,35}.

Estudo com ratos mostrou que os efeitos da nicotina na atividade secretória pancreática foram revogados após uso de antagonistas de canais de cálcio e antagonistas de receptores nicotínicos³⁴, o que indica que os efeitos da nicotina envolvem sinalização via receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) e canais de cálcio²⁸. Além disso, a nicotina também tem sido considerada moduladora do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica³⁵.

Linhagens celulares cancerosas, bem como queratinócitos humanos e células epiteliais possuem o receptor nAChR $\alpha 7$ e respondem ao NNK com maior afinidade que à nicotina, sendo que o NNK ocasiona up-regulation nos órgãos de fumantes, como pâncreas e pulmões^{36,37} e pode influenciar a atividade inflamatória celular por atuar nos receptores dos macrófagos³⁸. O NNK também pode estimular as respostas pancreáticas por meio de receptores β – adrenérgicos, já que sua estrutura é similar aos clássicos agonistas β – adrenérgicos. Por esta via, a ativação dos receptores aciona o adenilato ciclase para produção de AMPc e liberação de ácido aracdônico³⁹.

Adicionalmente, o NNK induz ativação prematura de zimogênios digestivos (tripsinogênio e quimotripsinogênio), cruciais para o início da pancreatite²⁸.

No Quadro 1 se verifica os principais fatores associados ao tabagismo e seus mecanismos de agressão ao pâncreas.

III.2.2.Complicações

a) Câncer de Pâncreas

O câncer de pâncreas é caracterizado por reação desmoplástica forte com intensa infiltração inflamatória e fibrose⁴⁰.

A taxa de incidência anual global do câncer de pâncreas é de aproximadamente 8-100.000 pessoas⁴¹.

Atualmente a relação entre tabagismo e câncer de pâncreas tem sido extensivamente estudada, evidenciando que os fumantes possuem duas vezes mais risco de desenvolverem câncer pancreático que não fumantes, e assim como na pancreatite crônica, há necessidade de 10 a 20 anos de abstinência para que o risco relacionado ao fumo desapareça⁴².

Cerca de 30% da população fuma, hábito que dobra o risco de câncer de pâncreas; cerca de 25% de todos os casos de câncer de pâncreas podem ser atribuídos ao tabagismo⁵.

Geralmente os mecanismos que fazem com que o tabaco cause o câncer envolvem a indução de mutações genéticas, mas no caso do câncer de pâncreas não houve aumento do nível de mutações de genes como K-ras e

p53, e sim aumento de mutações menos comuns, sugerindo um possível papel no efeito pró-câncer do tabagismo^{28,43}.

O grande componente cancerígeno proveniente do cigarro – NNK – através da interação com receptores β -adrenérgicos e de acetilcolina sinaliza a ativação de cicloxigenase 2 (Cox2), EGFR (Receptor do fator de Crescimento Epidérmico) e ERKS (cinases reguladoras de sinal extracelular) em células cancerosas pancreáticas e ductais, regulando a proliferação e morte celulares^{44,45}. Dessa forma, o NNK e outros produtos do cigarro estimulam e proliferação celular e inibem a apoptose de células dos ductos pancreáticos por mecanismo que envolve AKT ou proteína cinase B (proteína cinase serina/treonina específica) e AMPK (proteína cinase ativada por AMP)⁴⁶, como se vê no Quadro 2.

Nicotina produz a dependência cerebral (Nucleos acumbens) e é o principal fator de exposição crescente e continua além dos descritos abaixo para a agressão pancreática.

Quadro 2 - Fatores do tabagismo associados ao Câncer de Pâncreas

Fator	Mecanismos de Agressão
Nicotina	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula a transição epitélio-mesenquimal (EMT); - Gera maior adesão celular; - Estimula proliferação indiferenciada de células-tronco;

	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula crescimento e invasão; - Estimula resistência à quimioterapia; - Eleva produção e proliferação de matriz extracelular (ECM); - Estimula fibrose; - Aumenta a sobrevivência de células cancerosas; - Estimula resistência a apoptose;
<p style="text-align: center;">NNK (4-metilnitrosamino – 1,3 piridil-1 butanona)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ativa cicloxigenase-2, receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e cinases reguladoras de sinal extracelular (Erks); - Regula proliferação celular; - Regula morte celular; - Inibe a apoptose.

Além disso, a nicotina estimula a transição epitélio-mesenquimal (EMT) por sub-regulação de E-caderina e super regulação de vimentina e fibronectina, em várias células cancerosas⁴⁷. As caderinas, que são moléculas de adesão envolvidas na interação entre células próximas, são quantitativa ou qualitativamente reduzidas, levando a uma à defeito na regulação da proliferação celular. A vimentina, componente do filamento intermediário importante para estabilização dos orgânulos citoplasmáticos no ergastoplasma, e a fibronectina, glicoproteína que se liga a receptores de membrana e à matriz extracelular específica para aderência, são quantitativa ou qualitativamente elevadas, culminando em maior adesão celular. O envolvimento da EMT tem sido associado à proliferação de células-tronco cancerosas, que sugerem uma desregulação das células-tronco e resistência ao tratamento²⁸.

Dados recentes indicam que a nicotina estimula o crescimento, invasão e resistência à quimioterapia de células cancerosas pancreáticas, por envolvimento da via Src quinase (proteína tirosina quinase citoplasmática envolvida em proliferação, migração e transformação celular) e fator de transcrição inibidor de diferenciação (Id1), mediados pelo receptor nAChR⁴⁸.

Dessa forma, os principais contribuintes para a agressividade do câncer pancreático são a EMT, invasividade, vias de metástase e resistência a agentes quimioterápicos. Os compostos do cigarro atuam nesses fatores, não apenas contribuindo para iniciar o processo cancerígeno, como também na progressão e transformação das células pancreáticas em resistentes a drogas e capazes de metastatizar²⁸.

As proteínas da matriz extracelular (ECM) que conduzem à fibrose são produzidas principalmente pelas células estreladas do pâncreas. Essas células expressam receptores nicotínicos de acetilcolina, proliferando e produzindo ECM em resposta à exposição à nicotina⁴⁹. A ECM contribui para a sobrevivência das células cancerosas do pâncreas e para sua resistência à apoptose⁵⁰.

A inalação da fumaça do cigarro leva a danos acinares do pâncreas e eleva o risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas e pancreatite crônica. Sabe-se que a carcinogênese pancreática pode ser dividida em duas grandes

alterações, primeiramente interferência nas vias regulatórias fisiológicas e depois através da interação com o DNA; tais atuações interferem na secreção, com aumento da proliferação celular e redução da apoptose, resultando em lesões inflamatórias e mutações genômicas que levam a um fenótipo maligno⁵¹.

b) Câncer de Pulmão, tabaco e pancreatite

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos, com 159.000 mortes estimadas para 2014. Idades superiores a 55 anos e tabagismo são os principais fatores de risco. Deixar de fumar é a principal forma de prevenção, pois reduz em cerca de 20% a chance de desenvolver o câncer de pulmão comparando-se à persistência do tabaco, apesar de apenas 15% dos abstinentes iniciais se manterem sem fumar ao longo do tempo⁵². Dados disponíveis do Instituto Nacional do Câncer (Inca) mostram que o Brasil deverá registrar 596.070 novos casos de câncer em 2016; sendo 295.200 novos casos entre os homens, e, entre as mulheres, 300.870. O tipo de câncer mais incidente em ambos os sexos será o de pele não melanoma e, depois desse, para os homens, os cânceres mais incidentes serão os de próstata (61.200 novos casos/ano) e de pulmão (17.330). Entre as mulheres, as maiores incidências serão de cânceres de mama (57.960), cólon e reto (17.620), colo do útero (16.340) e pulmão (10.860).

Ainda segundo o Inca, a incidência do câncer está relacionada aos fatores de risco, qualidade da assistência prestada, qualidade da informação e também envelhecimento populacional.

O cigarro possui mais de 5000 compostos, entre eles há substâncias e toxinas que além de serem cancerígenos compõem um conjunto altamente viciante⁵³.

Evidências sugerem que a nicotina atua como promotora de tumor em linhagens celulares da neoplasia pulmonar através do PI3K/Akt (cinase dependente de fosfatidilinositol), podendo também inibir a apoptose induzida por quimioterápicos^{47,59}. Outras evidências indicam que a nicotina pode estimular o crescimento e migração de células pancreáticas ao atuar sobre os receptores β -adrenérgicos e nicotínicos de acetilcolina^{60,61}.

Metástases para o pâncreas são mais comuns do que se pensa. Numerosos tipos de câncer como, tumores de cólon, estômago, mama, pulmão, células renais e fígado metastatizam para o pâncreas sem manifestação clinicamente aparente^{62,63,64}. Muitos estudos demonstram um pior prognóstico quando a neoplasia primária é pulmonar, sendo a sobrevida média de aproximadamente 5 meses para as pessoas com metástase de câncer pulmonar para pâncreas e de 12 ou mais meses de carcinoma de células renais para o pâncreas, por exemplo⁶⁵.

Em 1971, metástases pancreáticas foram encontradas em aproximadamente 10% dos pacientes com câncer de pulmão em exames postmortem⁶⁶, mas a pancreatite aguda induzida por metástase (MIAP) é incomum e ocorre tipicamente em pacientes com diagnóstico avançado de carcinoma broncogênico conhecido⁶⁷; mesmo assim MIAP deve ser considerada em casos de pancreatite aguda idopática⁶⁸. Cerca de 67% dos pacientes com câncer de pulmão e MIAP possuem tumores de células-pequenas⁶⁸. Carcinomas de células-pequenas são conhecidos por metastatizarem para o pâncreas com uma freqüência maior que outros tipos de cânceres de pulmão⁶⁶.

Atualmente, com os avanços nas técnicas de imagem metástases pancreáticas são muito mais freqüentes do que se acreditava⁶⁹ e na literatura as apresentações patológicas compatíveis com tumores pancreáticos secundários estão reportadas como necrose gordurosa (19%), pancreatite crônica (11%), pancreatite aguda (8%) e pancreatite aguda terminal (6%)⁶³.

III.2.3.Dor e tabaco

A dor abdominal é o sintoma mais importante na pancreatite crônica e está presente em até 90% dos pacientes, sendo a principal causa de internações⁷⁰.

Dor pancreática é normalmente descrita como constante, intensa, maçante, epigástrica, às vezes irradiante para o dorso que na maioria das vezes piora após refeições gordurosas. Pode haver casos sem dor, intervalos recorrentes livres de dor ou dor constante, tendo um impacto grande na qualidade física, mental, na atividade laboral e nas despesas de saúde^{71,72,73}.

Vários mecanismos responsáveis pela dor são propostos, entre eles a sensibilização periférica e nos nervos centrais, reorganização do córtex cerebral e alterações dos mecanismos de controle da dor⁷³, principalmente por meio dos receptores de acetilcolina envolvidos com os processos de excitação, sono, ansiedade, cognição e dor⁷⁴.

Exposição prolongada de animais a níveis contínuos baixos de nicotina, típicos de tabagistas crônicos, resultam em duas vezes mais expressão de receptores nAChR no cérebro^{75,76} e maior densidade de receptores de alta-afinidade em regiões cerebrais, quando comparados a não-fumantes e ex-fumantes⁷⁷.

Uma vez que os AChRs exibem rápida abertura de canais de cátion quando expostos à ACh na sua alta concentração habitual; a exposição crônica e em baixa concentração para liberação de ACh, ocasiona redução de taxa de abertura de canais, resultando em estado de desensibilização⁷⁴.

Os efeitos da nicotina sobre a dor podem ser confundidos pela exacerbação em resposta da retirada da nicotina em vez de efeitos analgésicos diretos em estudos que avaliaram fumantes privados de nicotina⁷⁸. Contudo, o efeito antinociceptivo da nicotina está presente também em pessoas privadas de nicotina e nos tabagistas regulares⁷⁹.

Diversos estudos epidemiológicos mostram uma associação entre o hábito de fumar e a dor crônica devido a fatores como: alteração do processamento da dor, interação com opióides, danos estruturais de outros sistemas (osteoporose, doença degenerativa do disco espinhal, cicatrização deficiente de feridas e ossos relacionados à distribuição de oxigênio), fatores psicossociais e depressão⁸⁰.

Comparados aos não-tabagistas, tabagistas privados de nicotina tendem a ter uma menor latência para piora da dor e reduzida tolerância para estimulação elétrica dolorosa⁸¹, mas tais efeitos podem depender do sexo e de estímulos dolorosos específicos⁸⁰.

IV. PLANO DE TRABALHO E MÉTODOS

IV.1 Desenho de estudo

Revisão Sistemática de Literatutra

IV.2 Delineamento geral do estudo

- Estratégia de busca estruturada com utilização de termos semelhantes;
- Busca sistematizada e hierarquizada;
- Emprego de operadores booleanos específicos como estratégia para busca.
- Termos de Busca (MeSH): "Pancreatitis" ou "Chronic Pancreatitis" ou "Alcoholic Pancreatitis" e "Smoking" ou "Smoke" ou "Tobacco"
- Fontes primárias de busca: SCOPUS, PubMed, LILACS.
- Fontes secundárias de busca: referências dos artigos encontrados na busca primária.
- Foram aplicados filtros de busca para artigos originais publicados nos últimos 10 anos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.
- Data de início da pesquisa: 08/03/2014

IV.3 Desfechos clínicos estudados

Analisar o impacto do tabagismo sobre a pancreatite crônica.

IV.4 Tipos de estudo incluídos

- Idioma: Inglês; Espanhol e Português
- Nesta revisão sistemática sobre o tabagismo como fator de risco para a Pancreatite Crônica foram considerados apenas estudos de coorte e caso controle publicados nos últimos dez anos (março

de 2005 a 08/03/2015) nos quais foi proposto associar o tabagismo à pancreatite crônica.

- Os resumos publicados dos artigos encontrados nas buscas foram lidos, e os artigos completos cujos modelos metodológicos foram compatíveis foram solicitados e lidos.

IV.5 Tipos de estudo excluídos

Os critérios de exclusão dos artigos foram:

- Estudos publicados em Alemão, francês, italiano ou outros idiomas fora dos critérios de inclusão;
- Estudos publicados antes de março de 2005;
- Relatos de casos, artigos de revisão, dissertações, teses, monografias, etc;
- Artigos históricos e análises por modelos matemáticos;

IV.6 Localização dos estudos

Levantamento bibliográfico dos artigos constantes nos seguintes bancos de dados: SCOPUS; PUBMED; LILACS/SCIELO.

IV.6.1. Estratégia para identificação dos artigos

- Identificação dos estudos sobre associação do tabagismo à pancreatite crônica;

- Busca na base de dados com argumentação combinando termos que responderam adequadamente à revisão proposta;
- Seis argumentos de busca foram instituídos conforme Quadro 3.

Quadro 3 – Estratégia de busca

<i>Tobacco</i>	AND	<i>Pancreatitis</i>		
<i>Tobacco</i>	AND	<i>Chronic pancreatitis</i>		
<i>Tobacco</i>	AND	<i>Alcoholic pancreatitis</i>		
<i>Smoking</i>	OR	<i>Smoke</i>	AND	<i>Pancreatitis</i>
<i>Smoking</i>	OR	<i>Smoke</i>	AND	<i>Chronic pancreatitis</i>
<i>Smoking</i>	OR	<i>Smoke</i>	AND	<i>Alcoholic Pancreatitis</i>

Foi realizada a identificação inicial de artigos nas respectivas bases de dados pela leitura do título e do resumo quando disponível para se avaliar se o trabalho se tratava de um artigo científico com os critérios propostos. Quando essa conclusão não foi possível a partir dessas informações iniciais, o texto completo foi solicitado via VPN/UFBA e então procedida triagem ativa inicial:

- O arquivo da publicação identificada foi avaliado para se observar os critérios de inclusão e de exclusão;
- Artigo completo foi lido para definir elegibilidade;
- Seleção ou não do artigo para análise qualitativa de dados.

IV.7 Análise dos estudos selecionados

Com o intuito de melhorar a qualidade de descrição dos estudos observacionais um grupo de pesquisadores desenvolveu a iniciativa Strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology (“Strobe – Aprimorando a apresentação de resultados de estudos observacionais em epidemiologia”)⁸² onde 22 itens são utilizados para avaliação qualitativa dos artigos incluídos no estudo. Baseado em tais itens foram feitas adaptações para facilitar a análise.

Foram definidos para registro de atendimento aos critérios de qualidade:

- i. Considerado qualidade “+” (mais) o artigo que contemplasse na íntegra a descrição referente ao item em verificação;
- ii. Considerado qualidade “+/-” (mais ou menos) para o atendimento parcial;
- iii. Considerado “-” (menos) para o não atendimento;
- iv. O termo “não se aplica” (NA) foi adotado para estudos que não apresentavam compatibilidade com o item avaliado.

Aos itens considerados de qualidade “+” foi atribuído 1 como pontuação e somados para definir o total, aos demais (qualidade “-”, “+/-” ou NA) não foi atribuída pontuação. Quando estudos atingiram pontuação maior ou igual a 6

(maior ou igual a 50% da pontuação máxima), foram selecionados para inclusão.

Quadro 4 – Critérios de verificação da qualidade metodológica dos artigos selecionados para a revisão sistemática adaptados da declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Item	Critério	Descrição
A	Objetivos	Descreva objetivos específicos e traga definição clara e concisa do que buscou avaliar com o estudo.
B	Contexto/Inclusão/ Exclusão	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados
C	Participantes	Estudos de Coorte: Apresente critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção de participantes. Descreva métodos de acompanhamento para estudos pareados, deve apresentar critérios de pareamento e o número de expostos e não-expostos; Estudos Caso-Controlle: Apresente critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles. Para estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso; Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo;
D	Variáveis	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente critérios diagnósticos;
E	Fontes de dados/ Mensuração	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
F	Métodos estatísticos	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo os usados para controle de confundimento; Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”) Estudos de coorte: se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de caso-controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado

Item	Critério	Descrição
		Descreva qualquer análise de sensibilidade
G	Dados descritivos	Descreva as características dos participantes e as informações sobre exposições e confundidores em potencial Indique o numero de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse Estudo de coorte: apresente o período de acompanhamento
H	Desfecho	Estudos de coorte: descreva o numero de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de caso-controle: descreva o numero de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição
I	Resultados principais	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (IC) Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados Se pertinente, considere transformar estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante
J	Limitações	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta magnitude e direção de vieses em potencial
K	Interpretação/ Conclusão	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes
L	Generalização	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados

IV.8 Coleta de dados

Dois revisores extraíram dados e avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos avaliados pelos revisores utilizando-se formulário padronizado (Anexo II).

IV.9 Análise e apresentação dos resultados

A análise dos resultados foi realizada por meio de quadros e tabelas que possibilitaram comparações de informações para melhor compreensão dos dados.

V. RESULTADOS

O número de artigos identificados em cada fonte está descrito na tabela 1 e a data da última busca na literatura foi 29 julho de 2015.

V.1 Busca no PUBMED

A busca foi realizada através da home page <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> após inserção dos descritores Pancreatitis, Chronic pancreatitis, Alcoholic pancreatitis, Tobacco, Smoking e Smoke para pesquisa em título e resumo.

Foram encontrados 1310 artigos, sendo que após a utilização de filtros: publicações nos últimos 10 anos, em espécie humana, em indivíduos com idade superior a 19 anos, nos idiomas (Inglês, espanhol e português), restaram 347 trabalhos.

Através da leitura de títulos e resumos, 17 artigos relativos ao tema foram identificados. Não foi possível acesso a 4 trabalhos completos por não estarem disponíveis no portal de periodicos da CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). Restaram 13 trabalhos para seleção.

Após releitura de resumos e trabalhos completos os trabalhos não adequados a esta pesquisa foram excluídos. Restaram 3 artigos que foram submetidos à análise qualitativa.

V.2 Busca no SCOPUS

A busca foi realizada através da home page <http://www.scopus.com/scopus/home.url> após inserção dos descritores Pancreatitis, Chronic pancreatitis, Alcoholic pancreatitis, Tobacco, Smoking e Smoke e, foram encontrados 2433 artigos. Ao usar os filtros: publicações nos últimos 10 anos, artigos, idiomas inglês, espanhol e português, subárea medicina e bioquímica, genética e biologia molecular e áreas ciências da vida e da saúde restaram 863 artigos.

Após leitura dos títulos e resumos foram identificados 23 artigos relacionados ao tema, sendo 16 repetidos (já identificados via PUBMED) restando um total de 7 trabalhos. Destes, 06 estavam disponíveis no portal de periódicos CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). Com releitura de alguns resumos e trabalhos completos foram excluídos trabalhos que não se adequaram aos desfechos clínicos pretendidos, restando 02 artigos que se adequaram a esta pesquisa.

V.3 Busca no LILACS/SCIELO

A busca foi realizada através das home pages <http://lilacs.bvsalud.org/> e <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=en> após inserção dos descritores Pancreatitis, Chronic pancreatitis, Alcoholic pancreatitis, Tobacco, Smoking e Smoke.

Foram identificados 3 trabalhos mas não foram incluídos para seleção por não relacionarem-se ao tabagismo.

V.4 Total de artigos selecionados

Do total de 40 artigos originais pré-selecionados a partir das bases de dados eletrônicas (PUBMED, SCOPUS, SCIELO/LILACS), 5 foram selecionados e analisados metodologicamente antes da coleta de dados (Fluxograma 1). Os artigos excluídos ativamente e os motivos para exclusão encontram-se listados no Anexo II e no Gráfico 1.

Tabela 1– Artigos que relacionam tabagismo à pancreatite crônica incluídos na revisão sistemática de literatura

Base de Dados	Artigos Encontrados ¹	Artigos Pré-selecionados ²	Artigos selecionados	Artigos Incluídos
Lilacs/Scielo	3	0	0 (0%)	0 (0%)
Pubmed	347	17	3 (0,86%)	3 (0,86%)
Scopus	863	23 ³	2 (0,23%)	2 (0,23%)
TOTAL	1213	40	5 (0,41%)	5 (0,41%)

¹ Após os critérios de inclusão estabelecidos nos filtros das bases de dados

² A identificação dos artigos excluídos após a pré-seleção encontra-se na Tabela 2

³ Dos 23 pré-selecionados 16 já estavam pré-selecionados via Pubmed, portanto na base de dados Scopus apenas 7 artigos válidos NOVOS foram identificados.

Fluxograma 1 - Seleção de artigos que relacionam tabagismo à pancreatite crônica

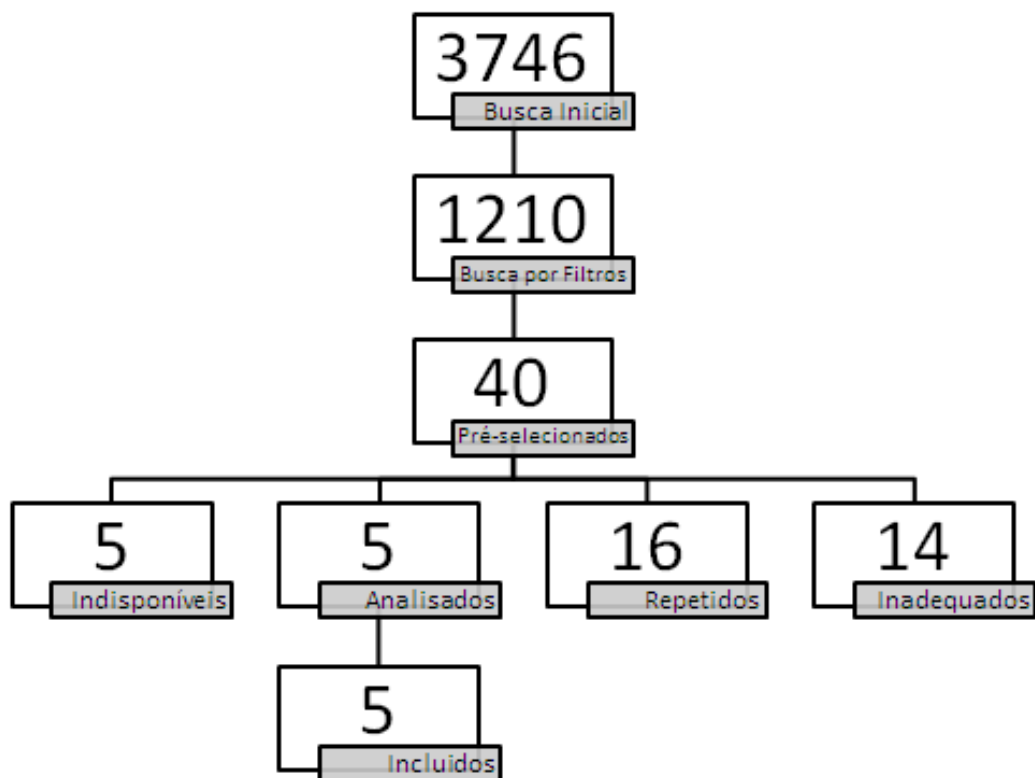
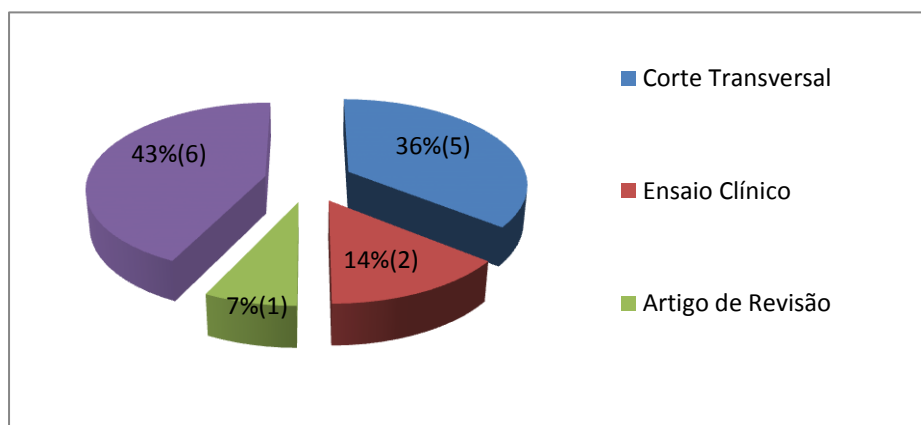


Gráfico 1- Percentual de artigos excluídos após pré-seleção e motivo da exclusão



V.5 Avaliação da qualidade dos estudos

Os artigos selecionados foram analisados qualitativamente segundo adaptação dos critérios propostos na iniciativa Strobe descrita (Strengthening the reporting of observacional studies in epidemiology- “Strobe – Aprimorando a apresentação de resultados de estudos observacionais em epidemiologia”). Todos os artigos foram selecionados, cinco, obtiveram pontuação maior ou igual a 6 sendo, portanto incluídos para análise na revisão. Os resultados encontram-se expressos na Tabela 1 e Quadro 5.

Quadro 5– Análise qualitativa dos estudos selecionados

Autor/Data	Revista	Modelo de estudo	Critérios de Qualidade Metodológica											Total	
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K		L
Maisonneuve <i>et al.</i> , 2005	Gut	Coorte	+	+	+/-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	8
Tolstrup <i>et al.</i> , 2009	Arch Int Med	Coorte	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+	+	+/-	+	+/-	8
Talamani <i>et al.</i> , 2007	Pancreas	Coorte	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+	+	+	+	+	10
Lin <i>et al.</i> , 2014	Pancreas	Coorte	+	+	+	+/-	+/-	+	+/-	+	+	+	+	+	9
Yadav <i>et al.</i> , 2009	Arch Int Med	Coorte	+/-	+/-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	9

V.6 Estudos Incluídos

V.6.1. Estudos que abordaram Pancreatite Crônica

Dois estudos tiveram como desfecho primário analisar a relação entre a Pancreatite Crônica (PC) e o tabagismo e estavam disponíveis apenas no dispositivo SCOPUS (Maisonneuve *et al.*, 2005 e Talamani *et al.*, 2007). Eles foram publicados em língua inglesa, coortes e realizados em sua maioria no continente Europeu. O primeiro (Maisonneuve *et al.*, 2005) foi um estudo multicêntrico que envolveu Europa (Suíça, Alemanha, Itália e Suécia) e EUA e, o segundo apenas a Itália em centro único.

O estudo de Maisonneuve *et al.* (2005), foi uma coorte retrospectiva realizada em diversos centros especializados para tratamento de pancreatites. Utilizou registros clínicos com uso de banco de dados computadorizado de centros especializados em tratamento de pancreatite crônica e derivou de um estudo original maior que visava avaliar o risco de câncer pancreático em pacientes com PC e determinar os fatores preditores de mortalidade. Neste estudo 934 pacientes fumantes ou não (814 homens e 120 mulheres) com pancreatite crônica alcoólica foram seguidos em média por 8,4 anos. Os critérios diagnósticos da PC, bem como as variáveis relacionadas ao tabagismo encontram-se no Quadro 6. Os dois pontos finais do seguimento foram calcificações pancreáticas e diabetes. Todos os fumantes (média de 44,6 ±

10,9 anos) foram diagnosticados com pancreatite mais precocemente que não fumantes (média de $49,3 \pm 14,3$ anos).

A coorte prospectiva de Talamini *et al.* (2007) procurou verificar os efeitos do tabagismo no curso da pancreatite crônica e, considerou para análise casos de pacientes com história completa do hábito tabagista a cada ano entre os que possuíam PC bem documentada e que eram acompanhados pelo departamento de gastroenterologia e cirurgia do Hospital da Universidade de Verona na Itália. O diagnóstico da pancreatite crônica foi realizado utilizando os critérios disponíveis no Quadro 6. Dados demográficos, clínicos, físicos e histológicos foram obtidos de arquivos computadorizados. O momento de início dos sintomas foi utilizado como momento de início da PC, a partir de análise de especialistas e de registros de acompanhamento em outros hospitais. Os pacientes foram periodicamente submetidos à avaliação clínica e física; questionados sobre os hábitos de vida e submetidos a exames de imagem para detecção de calcificações. Aqueles que faltaram às visitas por 3 anos consecutivos foram considerados desistentes; mortos e causa de morte foram avaliadas via base de dados da admissão do hospital a partir do contato com registro de ofício do distrito onde o paciente residia. Inicialmente, 701 pacientes (92 mulheres e 609 homens) foram acompanhados por um período cuja mediana foi 16 anos. 53 pacientes abandonaram o estudo após uma mediana de 11 anos. Neste estudo verificou-se que fumar eleva o risco de calcificações

pancreáticas em 80% se comparado ao risco dos indivíduos nunca fumantes. Notou-se também pouca diferença quanto ao número de cigarros fumados diariamente, o que indica uma relação não dose-dependente.

Quadro 6– Análise comparativa dos métodos diagnósticos para Pancreatite utilizados nos artigos incluídos e variáveis relacionadas ao tabagismo

	Diagnóstico de Pancreatite	Variáveis relacionadas ao Tabagismo
Maisonneuve et al., 2005	<p>Pancreatite Crônica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>SINTOMAS:</u> Dor epigástrica crônica, esteatorréia ou ambos; -Evidências radiográficas de calcificações pancreáticas; -Evidências por procedimentos histológicos ou pancreatografia; -Insuficiência exócrina por testes laboratoriais -Insuficiência endócrina (elevação da glicemia e teste de tolerância a glicose (TTG)); 	<ul style="list-style-type: none"> -Moderado (<1 pac/dia) -Pesado (>1 pac/dia)
Talamini et al., 2007	<p>Pancreatite Crônica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dor abdominal típica com um aumento da amilase e/ou lipase e um dos seguintes achados imagiológicos: -colangiopancreatografia endoscópica retrógrada com classificação de Cambridge ≥ 3; -Calcificações pancreáticas na ultrasonografia, radiografia ou tomografia computadorizada do abdome; -Ductos pancreáticos dilatados e/ou irregulares na 	<ul style="list-style-type: none"> -Ex-fumantes (os que pararam de fumar há mais de 1 ano do início da PC); -Ex-fumantes dentro do 5º ano (pararam de fumar há mais de 1 ano dentro de 5 anos de curso de PC); -Ex-fumantes após o 5º ano (pararam de fumar há mais de 1 ano após o 5º ano de PC); <p>Fumantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -1-10 cig/dia - 11-20 cig/dia ->20 cig/dia

	Diagnóstico de Pancreatite	Variáveis relacionadas ao Tabagismo
	ultrasonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética;	
Tolstrup <i>et al.</i>, 2009	Pancreatite Crônica: Os critérios diagnósticos exatos não foram validados, mas a validade de registro do Hospital Dinamarquês é considerada ALTA	-Nunca Fumantes -Ex-fumantes: Duração em anos -Fumantes: - 1 a 14 g/dia de tabaco ¹ - 15 a 24 g/dia de tabaco - > 24 g/dia de tabaco
Yadav <i>et al.</i>, (2009)	-Pancreatite Crônica: Mudanças em exames de imagem ou amostras histológicas por: - CPRE (colangiopancreatografia endoscópica retrógrada) - evidências histológicas isoladas ou associadas CPRM (colangiopancreatografia por ressonância magnética) ou Ultrasonografia endoscópica -Pancreatite Aguda Recorrente: Dois ou mais episódios documentados de Pancreatite Aguda mas sem evidências imaginológicas de PC. -Pancreatite Aguda: Dor abdominal típica com elevação de enzimas pancreáticas >3 vezes o normal ou evidências em exames de imagem	-Nunca (< 100 cigarros na vida); -Fumantes (>100 cigarros na vida) -Ex- fumantes -Fumantes correntes <1 ou 1 ou mais pacotes por dia <12 pacotes-ano 12-35 pacotes-ano >35 pacotes-ano
Lin <i>et al.</i>, (2014)	-Pancreatite Crônica: Duas ou mais visitas ambulatoriais ou 1 ou mais admissões hospitalares no	-Não- fumante (< 100 cigarros) -Ex-fumante (não fumou no último mês antes da

	Diagnóstico de Pancreatite	Variáveis relacionadas ao Tabagismo
	período de seguimento com código 577.1 -Pancreatite Aguda: Uma ou mais admissões hospitalares no período de seguimento com código 577.	entrevista); -Fumante (> 100 cigarros) -Fumante corrente (se fumou no último mês antes da entrevista)

Três estudos estavam disponíveis nas bases de dados SCOPUS e PubMed: Tolstrup *et al.*, (2009), Yadav *et al.*, (2009) e Lin *et al.*, (2014).

O estudo de Tolstrup *et al.*,(2009), teve como objetivo primário avaliar a influência do uso do cigarro, independentemente da ingestão de álcool ou da presença de cálculos biliares, sobre o risco para pancreatite. Nesta coorte prospectiva publicada em inglês e realizada na Dinamarca, foram utilizados dados do Estudo Cardíaco da Cidade de Copenhagen (CCHS), onde 17.905 pessoas (9.573 mulheres e 8.332 homens) com idades entre 20-95 anos foram escolhidos aleatoriamente na população geral e acompanhados por uma média de 20,2 anos em três etapas: 1976 a 1978, 1981 a 1983 e 1991 a 1994. Primeiro os participantes preenchem um questionário com questões referentes a etilismo, tabagismo, atividade física, nível educacional e renda para posteriormente serem submetidos ao exame clínico onde era mensurada a altura, peso, volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) e dióxido de carbono expirado. Para classificar o tabagismo foram utilizados alguns critérios disponíveis no Quadro 6, considerando que a quantidade de tabaco no cigarro

comum era 1g, no cigarro de rolo era 3g e no charuto 5g e, o tempo de tabagismo era atualizado a cada 5 anos. Informações sobre pancreatite foram obtidas dos registros do Hospital Dinamarquês e sobre os óbitos nas causas de morte da Dinamarca por meio do número de identificação única na Classificação Internacional de Doenças (CID). No estudo de Tolstrup *et al.*, (2009) os participantes foram acompanhados desde sua primeira participação no CCHS até sua admissão hospitalar por pancreatite, data da morte, emigração ou fim do acompanhamento (9/7/2007). Participantes sem algumas informações sobre tabagismo, etilismo, IMC e nível educacional (n=125); e diagnosticados com pancreatite antes do estudo (n=3) foram excluídos, restando os 17.905 indivíduos elegíveis para análise.

No estudo dinamarquês, fumantes ou ex-fumantes apresentaram maior risco para desenvolverem PC ou Pancreatite aguda quando comparados a não-fumantes. Além disso, o risco foi semelhante entre os sexos. Na análise do risco geral para Pancreatite houve similaridade entre ex-fumantes e fumantes-leves, a função pulmonar piorou com o aumento da quantidade de tabaco utilizada e os resultados indicaram fortemente que a associação tabagismo-pancreatite é independente do etilismo e da presença de cálculos biliares.

A pesquisa americana multicêntrica e prospectiva de Yadav *et al.*, (2009) ocorreu entre os anos 2000 e 2006 e foi proveniente do NAPS2 (Estudo Norte Americano sobre Pancreatites 2) onde 1000 pacientes com pancreatite (540

com PC e 460 com Pancreatite Aguda Recorrente (RAP)) e 695 controles (34,2% conjuges, 27,5% familiares e, outros amigos e pessoas sem pancreatite) de 20 centros secundários e terciários especializados em doenças pancreáticas dos Estados Unidos aceitaram participar da pesquisa cujo objetivo foi avaliar a prevalência do uso de álcool e tabaco e sua associação com a Pancreatite Aguda Recorrente e a Pancreatite Crônica. A idade média dos participantes foi 49,7 anos, 87,5% brancos e 56,5% mulheres. Inicialmente dois questionários foram preenchidos: o primeiro pelo participante da pesquisa com foco em informações demográficas, familiares e história pessoal, história comportamental incluindo consumo de álcool e tabaco, aspectos clínicos relacionados à pancreatite, medicações em uso e qualidade de vida; o segundo questionário era preenchido pelo médico com as seções PA, PC, RAP, diagnóstico etiológico, fatores de risco, terapia médica ou cirúrgica e uma lista das medicações em uso. O questionário dos controles era idêntico ao dos sujeitos, mas o médico pesquisador não completava o questionário.

Na coorte de Yadav *et al.*, (2009) 88,9% dos participantes responderam às questões referentes ao etilismo. A média diária de álcool ingerida e duração do hábito foram utilizados para determinar a exposição durante o maior tempo de etilismo na vida. Esses dados possibilitaram a classificação dos participantes em alguns padrões: abstêmico, etilista ocasional (<15 drinques por mês em média), etilista de fins de semana (≤6 drinques por dia em no

máximo 2 dias por semana), etilista moderado (15 drinques por mês e não mais que dois por dia), etilista pesado (>2 drinques por dia) e etilista muito pesado ou “binge drinking” (>6 drinques por dia por pelo menos 3 dias seguidos). Neste estudo 50% dos homens reportaram etilismo importante (pesado e muito pesado) que foi reportado muito mais em pacientes com PC. Estes também tiveram maior tempo de vida etilistas e com mais relatos de “porres”. Quase 2/3 dos etilistas muito pesados e 51,6% dos pesados com PC reportaram uso de 1 ou mais pacotes de cigarro por dia se comparados a abstêmicos (13,9%) e bebedores leves (34,3%); indicando que a prevalência de PC e a quantidade de cigarro usado aumenta linearmente com o grau de etilismo. Neste estudo verificou-se que somente o consumo muito pesado de álcool e tabaco foram fatores de risco independentemente significantes para o desenvolvimento de PC; o risco para PC pelo consumo de álcool ocorreu acima do limiar enquanto o risco devido ao tabagismo se mostrou dose-dependente.

A coorte de Lin *et al.*, (2014) objetivou associar pancreatite, tabagismo e uso de álcool em asiáticos. Para isso os autores assumiram que 5 drinques diários elevam o risco para pancreatite e usaram uma amostragem representativa da população de Taiwan onde participantes do inquérito nacional de Taiwan foram entrevistados entre 2001 e 2004 (25.464 pessoas com 93,8% de resposta) e, entre 2005 e 2007 (24.726 pessoas com 80,6% de resposta). A incidência de pancreatite foi identificada na base de dados

nacional de seguro de saúde. Como só maiores de 18 anos foram incluídos na pesquisa e foram excluídos os indivíduos já diagnosticados com PC ou PA, com informações ausentes ou falecidos antes da data índice; a amostra foi composta por 35.642 pessoas, sendo 25.404 nunca fumantes, 1.311 ex-fumantes e 8.927 fumantes acompanhados em média por 3 anos. Os critérios diagnósticos e as variáveis relacionadas ao tabagismo encontram-se no Quadro 6. Neste estudo a idade, renda familiar inferior a 1000 dólares mensais, nível educacional, atividade física e presença de cálculos biliares foram consideradas variáveis confundidoras para os fumantes.

Nos estudo asiático, fumantes e ex-fumantes foram geralmente homens, etilistas, e embora estivessem associados ao aumento do risco de pancreatite em análise univariada, as associações foram insignificantes após ajuste para outros fatores de risco para pancreatite. A análise da dose-resposta com a intensidade do tabagismo, duração do hábito e número de carteiras por dia não revelou associação entre tabagismo e risco para pancreatite. No entanto, o consumo de álcool foi associado ao aumento do risco de pancreatite como dose-resposta; de forma que na população em estudo 40,1% dos casos de pancreatite poderiam ser atribuídos ao uso de álcool.

a) Idade de Diagnóstico da Pancreatite Crônica

No estudo mais antigo (Maisonneuve *et al.*, 2005), dentre os pacientes diagnosticados com PC, a maioria (77%) era fumante e bebia excessivamente

(≥5 drinques por dia). Os fumantes tiveram diagnóstico da pancreatite crônica mais precocemente, já que os não fumantes eram diagnosticados cerca de 5 anos mais tarde.

No estudo de Talamini *et al.*, (2007) em que 701 pacientes iniciaram o estudo, a média de idade de início de sintomas da pancreatite crônica foi de $40,9 \pm 11,7$ anos, mas somente após uma média de 2,3 anos foi realizado o diagnóstico.

b) Calcificações Pancreáticas

Calcificações estavam presentes em 40% dos homens e 34% das mulheres no momento do diagnóstico de PC e o desenvolvimento de calcificações após o diagnóstico inicial de PC foi associado ao uso de tabaco tanto em fumantes moderados (< 1 pacote/dia) quanto em quem era tabagista importante (>1 pacote/dia); sendo que aos 60 anos, 80% dos fumantes tinham sinais de calcificações enquanto apenas 40% dos não fumantes apresentavam tais calcificações no estudo de Maisonneuve *et al.*, 2005; o que indica que fumar está associado a maior prevalência de calcificações no momento e após o diagnóstico, com risco similar tanto para quem fuma de forma moderada quanto para quem fuma mais que um pacote por dia.

No segundo estudo (Talamini *et al.*, 2007), 524 pacientes (74,8%) desenvolveram calcificações ao final do seguimento e houve uma significativa correlação entre a presença de calcificações e o hábito tabagista: entre os 109 indivíduos nunca fumantes houve 63 (57,8%) casos de calcificações, entre os 37 indivíduos que pararam de fumar dentro dos 5 anos de início da PC houve 22 casos (59,5%) de calcificações e dos 555 indivíduos que continuaram fumantes após 5 anos de início da doença, 439 (79,1%) apresentaram calcificações. Indivíduos que continuaram fumantes após o início da PC tiveram maior probabilidade de desenvolverem calcificações que os indivíduos que pararam de fumar com o diagnóstico, levando a maior tendência ao desenvolvimento precoce de calcificações apesar de um maior número de cigarros diários não estar relacionado a risco maior de desenvolvimento de calcificações. Dessa forma, fumar eleva o risco de calcificações pancreáticas de 1,8 vezes comparado aos nunca fumantes, com poucas diferenças relacionadas ao número de cigarros fumados diariamente, indicando que a relação não é dose-dependente. Talamini *et al.*, (2007) também concluíram que álcool e abstinência do tabaco não estão estatisticamente relacionados ao risco de desenvolvimento de calcificações pancreáticas.

c) Diabetes melittus

Em um dos estudos, (Maisonneuve *et al.*, 2005), no momento do diagnóstico, 21% dos homens e 20% das mulheres eram portadores de

Diabetes mellitus, mas 30% e 27% (de homens e mulheres, respectivamente) a desenvolveram após o seguimento; o que indica que fumar não se relaciona com a prevalência de diabetes e sim ao aumento do risco de diabetes após o diagnóstico de pancreatite crônica (PC); por contribuir para deterioração do pâncreas, mensurada pela presença de calcificações e diabetes.

IV.6.2. Estudos que abordaram Pancreatite Aguda

Na coorte de Tolstrup *et al.*, (2009) os fumantes apresentaram maior risco para desenvolverem pancreatites (Aguda e Crônica) que nunca fumantes após ajuste por sexo, status de tabagismo, idade, IMC, grau de instrução e quantidade de álcool ingerida. No entanto, entre os ex-fumantes houve maior risco para desenvolvimento de pancreatite Aguda (PA) que PC. Na mesma categoria de tabagismo, não houve diferença de risco para pancreatite entre homens e mulheres.

Ainda no estudo de Tolstrup *et al.*, (2009) 46% dos casos de pancreatite foram atribuídos ao tabaco pois após um ajuste multivariável foi observada uma relação dose-resposta para o desenvolvimento tanto de PA quanto de PC nos indivíduos que fumavam de 45-59 pacotes-ano se comparados aos nunca fumantes; o que indica uma associação biologicamente causal entre o status de tabagismo e o risco de pancreatite. Neste mesmo estudo, não houve evidências da interação tabagismo-etilismo com o risco de pancreatite; mas ao

categorizar a ingestão de álcool verificou-se que a taxa de incidência de pancreatite foi maior em ex-fumantes e fumantes.

No estudo norte-americano de Yadav *et al.*, (2009), os pacientes com pancreatite crônica fumaram por mais tempo que controles e pacientes com RAP (medianas de 30,5; 21,9 e 22,7 anos, respectivamente); e fumaram em maior quantidade (26,6 pacotes-ano) que com RAP (19,5 pacotes-ano) e controles (16,2 pacotes-ano). Tabagistas pesados foram positivamente associados com RAP, mas em nenhum nível o consumo de álcool se associou à pancreatite aguda recorrente. Após controle por idade, sexo, IMC e tabagismo, o consumo muito pesado de álcool foi significativamente associado com PC de forma dose-dependente; ao mesmo tempo verificou-se uma tendência mais forte de associação entre tabagismo e pacotes-ano que a pacotes por dia o que indica que a duração do tabagismo é mais importante que a quantidade diária fumada. Em modelo estratificado para categorias de etilismo verificou-se a associação entre fumantes pesados, aumento de PC e elevado nível de ingestão alcoólica. Após ajuste multivariado por regressão logística para pacientes com RAP e PC verificou-se que o aumento de idade não se associou a ambos.

VI. DISCUSSÃO

VI.1 Diagnóstico da Pancreatite Crônica

Segundo a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) apesar das novas técnicas disponíveis hoje em dia o diagnóstico da pancreatite crônica pode ser complicado. Os testes de função pancreática são capazes de evidenciar se o pâncreas produz enzimas suficientes; exames de imagem como ultrassonografia, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e Tomografia computadorizada de abdome podem mostrar calcificações pancreáticas indicativas de pancreatite crônica; e em estágios mais avançados da doença podem ser utilizados exames de sangue, urina e fezes tanto para contribuir com o diagnóstico quanto com a monitorização da progressão da PC.

Para o Ministério da Saúde (2010) vários exames podem ser utilizados para o diagnóstico da pancreatite crônica, mas o uso dos diferentes métodos deve ser racional devido às diferenças em sensibilidade, especificidade, complexidade e risco para o paciente. Dessa forma, a avaliação deve iniciar por uma radiografia simples de abdômen, que permite identificação de calcificações no parênquima pancreático e ultrassonografia abdominal para investigação diagnóstica e exclusão de possíveis complicações. Se estas não forem suficientes para o diagnóstico e se houver suspeita clínica muito forte, o

ministério sugere realização de tomografia computadorizada abdominal. Como há uma minoria de indivíduos com PC que pode apresentar normalidade nos resultados dos exames acima citados, pode ser necessária a realização de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou ultrassonografia endoscópica para verificação de anormalidades ductais significativas. Devido ao maior risco de complicações, a CPER tem sido substituída pela Colangiopancreatografia por Ressonância Nuclear Magnética que é um método não invasivo.

Neste estudo verificou-se que apesar de não serem os únicos critérios, evidências de calcificações pancreáticas nos exames de imagem foram utilizadas por todos os estudos no diagnóstico da pancreatite crônica; exceto o estudo de Tolstrup *et al.* (2009) e Lin *et al.* (2014) em que foram utilizados registros hospitalares equivalentes ao cadastro Internacional de Doenças (CID) para identificação dos casos.

VI.2 Tabagismo

Inquéritos populacionais e pesquisas clínicas tem utilizado diferentes instrumentos para mensurar o “grau” de tabagismo, o que dificulta a comparabilidade de resultados e compromete a compreensão dos dados apresentados (Santos *et al.*, 2011).

Nos trabalhos avaliados neste estudo diferentes instrumentos mensuradores do nível/grau tabagista foram utilizados dificultando a interpretação dos resultados. No questionário usado pela Organização Panamericana de Saúde e o INCA (2001) o uso do tabaco na vida é dividido em três categorias: nunca fumantes (aqueles que não fumaram ou fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida); ex-fumantes (aqueles que já fumaram pelo menos 100 cigarros durante a vida, mas pararam de fumar) e fumantes atuais (aqueles que já fumaram 100 ou mais cigarros durante a vida e que continuam fumando). Mas esta classificação não possibilita diferenciação entre os que nunca experimentaram o tabaco e os que usaram poucas vezes.

Quanto à regularidade de uso de tabaco, a OMS considera fumante regular o indivíduo que fuma cinco cigarros por dia por mais de 15 dias.

Nos artigos selecionados neste estudo existe uma evidente variação da definição e classificação de fumante: ex-fumantes podem ser aqueles que pararam de fumar há mais de 1 ano do início da PC (Talamini *et al.*, 2007) ou não fumaram no último mês antes da entrevista (Lin *et al.*, 2014); não fumantes são os que fumaram menos que 100 cigarros (Lin *et al.*, 2014); nunca fumantes aos indivíduos que fumaram menos que 100 cigarros na vida (Yadav *et al.*, 2009) ou que nunca realmente fumaram (Tolstrup *et al.*, 2009) e; fumantes são as pessoas que fumam no mínimo 1 cigarro por dia (Talamini *et al.*, 2007) ou no mínimo 1 g por dia (Tolstrup *et al.*, 2009) ou mais que 100

cigarros na vida (Yadav *et al.*, 2009 e Lin *et al.*, 2014). Maisonneuve *et al.*, (2005) apenas estratifica o tabagismo em uso moderado quando é menor que 1 pacote por dia ou uso pesado quando maior que 1 pacote por dia.

Dessa forma como os instrumentos que caracterizam o uso do tabaco foram diversos, a comparabilidade dos estudos neste quesito foi dificultada. Dos Santos *et al.*, (2011) recomenda observar a adequação demográfica da população estudada, clareza na definição da população considerada tabagista e esclarecimento dos instrumentos utilizados nas avaliações e/ou disponibilização dos questionários utilizados para facilitar compreensão dos resultados com foco na obtenção de maior qualidade nos estudos do tema tabagismo.

É necessário salientar que atualmente o termo carga tabágica expresso pelo índice maços/ano obtido multiplicando-se número de maços de cigarros fumados por dia pelo número de anos de fumo tem sido mais utilizado para mensurar o nível tabágico do indivíduo. A utilização por todos os estudos desta mesma variável facilitaria a interpretação e comparabilidade de dados.

VI.3 Tabagismo na Pancreatite Crônica

Segundo Braganza *et al.* (2011) o fumo do cigarro tem emergido com um forte fator de risco para pancreatite crônica. Estudos realizados evidenciam que

apesar da versatilidade do pâncreas ele é vulnerável à metabolização de xenobióticos que quando inalados podem persistir na circulação pulmonar e comprometer o pâncreas através de seu rico suprimento arterial.

A relação tabagismo-Pancreatite Crônica foi verificada em diversos estudos. Em revisão construída por Greer *et al.* (2015) para verificar evidências epidemiológicas da associação tabagismo-PC com os resultados das investigações mais relevantes verificou-se que fumar é um fator de risco estabelecido para todas as formas de pancreatite e estes se relacionam de forma dose-dependente; os efeitos do tabagismo na pancreatite são mais pronunciados na presença do etilismo e que mesmo sozinho, o tabagismo está associado a progressão da doença.

Tais resultados corroboram com os encontrados neste estudo que mostra que:

- Há um risco atribuível de 46% na associação tabagismo-PC independente de etilismo e da presença de cálculos biliares (Tolstrup *et al.*, 2009);
- Fumar contribui para deterioração da pancreatite, mensurada pela presença de calcificações e diabetes; e se associa a uma maior prevalência de calcificações no momento e após o diagnóstico, com

risco similar tanto para quem fuma de forma moderada quanto para quem fuma mais que um pacote por dia. (Maisonneuve *et al.*, 2005).

- Tabagismo e Pancreatite Crônica de associam de forma dose-dependente independentemente do etilismo em fumantes pesados (> 35 pacotes-ano), e verificou-se uma tendência mais forte de associação entre tabagismo e pacotes-ano que a pacotes por dia o que indica que a duração do tabagismo é mais importante que a quantidade diária fumada. (Yadav *et al.*, 2009). Mas Talamini *et al.*, (2007) afirma que apesar de fumar elevar o risco de calcificações pancreáticas esse risco não depende da quantidade de cigarro fumada diariamente, assim não é dose-dependente.
- O tabagismo interfere na evolução da pancreatite crônica já que parar de fumar no primeiro ano após o início clínico da doença reduz o risco de calcificações (Talamini *et al.*, 2007).

Nesta revisão apenas um estudo apresentou resultado diferente do encontrado na literatura. Para Lin *et al.*, 2014 a associação do tabagismo com o aumento de risco para a pancreatite crônica foi insignificante ao se considerar outros fatores de risco para PC. A população do estudo em questão, de Taiwan, se mostrou mais susceptível à pancreatite de etiologia alcoólica que a população ocidental, para qualquer nível de álcool, de forma dose-dependente.

Este foi o único dos estudos selecionados realizado apenas com população asiática. O contraste nos resultados provavelmente deve às diferenças étnicas relacionadas ao metabolismo da nicotina e susceptibilidade ao tabaco e à menor prevalência de tabagismo e etilismo na população avaliada. Segundo Lin *et al.*, (2014), polimorfismos genéticos em alelos do gene aldeído desidrogenase 2 e o gene álcool desidrogenase 1B carregados respectivamente por, 73% e 50% da população de Taiwan poderiam explicar essa disparidade já que levaria ao acúmulo de acetaldeído após a ingestão de álcool e maior dano pancreático.

Há um déficit enorme de estudos sobre a quantidade de tabaco suficiente para causar danos pancreáticos. Nesta revisão Yadav *et al.*, (2009) referem que o tabagismo só se associa à PC de forma dose-dependente independentemente de outros fatores quando o uso for superior a 35 pacotes-ano. Em estudo do tipo corte transversal de Rebours *et al.*, (2012), os autores pesquisaram a relação entre o curso da PC em etilistas e fumantes e a quantidade de tabaco utilizada. Verificaram que quantidades iguais ou superiores a 15 pacotes-ano influenciam o curso natural da PC, encurtando o início de complicações e a frequência de dor crônica e, acima de 20 pacotes-ano os pacientes passam a apresentar calcificações pancreáticas e alterações ductais mais regularmente, aumentando, portanto a frequência das principais

complicações da PC principalmente quando a PC for de etiologia alcoólica e de forma dose-dependente.

VI.4 Limitações

Esta revisão sistemática foi metódica e é passível de reprodução. Todas as etapas do estudo foram pensadas e organizadas de forma a permitir que os artigos mais importantes ou com possível impacto sobre esta revisão fossem incluídos no estudo. Houve uma análise criteriosa, sistematizada e crítica da qualidade metodológica dos artigos selecionados com o intuito de evitar viés e permitir análise objetiva dos resultados. Os resultados mostraram-se consistentes e podem ser generalizados para população ocidental, mas por ser um estudo retrospectivo e secundário dependeu da qualidade de sua fonte primária que envolveu preenchimento de questionário com informações sobre o uso prévio de cigarro e, portanto esteve sujeito a viés de informação e susceptível a habilidade dos pesquisadores para controlar o viés de confusão.

A maior limitação deste estudo foi o fato de não conseguir padronização consistente em todos os trabalhos incluídos da carga tabágica de seus participantes. No entanto, a relação causal é aceita pelos níveis experimentais bem controlados, pelas lesões celulares e do interstício e pela disfuncionalidade das células em geral. Assim, esta revisão permitiu a

identificação da necessidade de estudos futuros com ferramentas de investigação e caracterização do tabagismo padronizadas e melhor descritas,

Pelo exposto, este trabalho é um recurso importante para a informação científica já que sintetiza as evidências mais significativas disponíveis na literatura e pode auxiliar profissionais clínicos e pesquisadores na sua atividade laboral cotidiana.

VII. CONCLUSÃO

Tabagismo superior a 15 pacotes-ano piora a dor em pacientes que cursam com PC e superior a 20 pacotes-ano sugere efeito causal sobre alterações pancreáticas estruturais e consequente comprometimento da função, sendo o álcool um fator contribuinte.

O tabagismo pesado (>35 pacotes-ano) é fator de risco significativo para o desenvolvimento da PC independente do uso de álcool, e neste nível esta relação se mostrou dose-dependente.

Todos os pacientes devem ser encorajados a parar de fumar, mas os pacientes com PC devem estar cientes de que cessar o tabagismo no primeiro ano após o início clínico da doença possibilita redução do risco de desenvolvimento de calcificações pancreáticas principalmente porque a

duração do hábito tabagista se associa mais à pancreatite que a quantidade diária em uso.

É necessário valorizar o tabagismo como fator de risco para Pancreatite Crônica e, portanto questionar os pacientes sobre o uso de tabaco, informá-los sobre os riscos também para o pâncreas e encorajá-los a cessar o uso.

São necessários esforços para aumentar a conscientização sobre os efeitos do tabagismo para a pancreatite entre médicos e público em geral afinal, parar de fumar é fator profilático primário e secundário no que se refere à pancreatite.

Estudos deverão ser planejados para quantificar a parcela de tabaco necessária para causar danos em indivíduos também etilistas.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184 -97.
2. Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on review on previous classifications of the disease. *J Gastroenterology*. 2007; 42:101-19.
3. Liao Z, Jin G, Cai D et al. Guidelines: diagnosis and therapy for chronic pancreatitis. *J Interv Gastroenterology*. 2013; 3(4): 133-6.
4. Yadav D, Timmons L, Benson JT et al. Incidence, prevalence and survival of chronic pancreatitis : a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 2192-9.
5. Yadav D AND Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013; 144(6): 1252-61.
6. Lowenfels AB, Sullivan T, Fioriantl J; et al. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr gastroenterol Rep*. 2005; 7: 90-5.
7. Dani R, Mott CB, Guarita DR et al. Epidemiology and Etiology of Chronic Pancreatitis in Brazil: A Tale of two Cities. *Pancreas*. 1990; 5(4):474-8.
8. Yen S, Hsieh CC, Macmahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am J Epidemiol*. 1982; 116:407-14.
9. Drewes AM. Understanding and treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7219- 21.
10. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL et al. Smoking as cofactor for causation of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2010; 39:1205-10.
11. Sadr-azodi O, Andren-sandberg A, Orsini N, et al. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population –based study. *Gut*. 2012; 61: 262-7.

12. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. *Pancreas*. 2007; 35: 320-6.
13. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6: 699-8.
14. Boseti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer : an analysis from the International Pancreatic cancer case- Control Consortium (Panc4). *Ann Oncology*. 2012; 23: 1880-8.
15. Andoh A, Takaya H, Saotome T, et al. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology*. 2000; 119: 211-9.
16. Sauer L, Reber P, Schaffner T, et al. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000; 118: 356-67.
17. Wang W, Guo Y, Liao Z et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40: 206-12.
18. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis – Definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(22): 387-93.
19. Hansen TM, Nilsson M, Gram M, et al. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 7241-6.
20. Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, et al. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: New aspects. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 7247-57.
21. Roch A, Teyssedou J, Mutter D, et al. Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure. *World J Gastrointest Surg* . 2014; 6(7): 129-35.
22. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304: 1073-81.

23. Barthet M, Bugallo M, Moreira LS, et al. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis: A retrospective study of 143 patients. *Gastroenterology Clinique et biologique*. 1993; 17: 270-6.
24. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, et al. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(38): 614-21.
25. Gouyon B, Levy P, Ruszniewski P, et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Gut*. 1997; 41: 821-5.
26. Andrén-sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol*. 2002; 14: 957- 70.
27. Apte MV, Haber PS, Darby SJ, et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*. 1999; 44: 534-41.
28. Edderkaoui M, Thrower E. Smoking and Pancreatic Disease. *J Cancer Ther*. 2013; 4: 34-40.
29. Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M, et al. Chronic Pancreatic Inflammation Induced by Environmental Tobacco Smoke Inhalation in Rats. *The Am J Gastroenterol*. 2006; 101(1): 148-59.
30. Hartwig W, Werner J, Ryschich E, et al. Cigarette smoke enhances ethanol-induced pancreatic injury. *Pancreas*. 2000; 21(3): 272-8.
31. Mwenifumbo JC, Tyndale RF. Molecular genetics of nicotine metabolism. *Handbook of experimental pharmacology*. 2009; 192: 235-59.
32. Chowdhury P, Maclead S, Udupa KB, et al. Pathophysiological affects of nicotine on the pancreas: An update. *Exp Biol Med*. 2002; 227: 445-54.
33. Chowdhury P, Bose C, Udupa KB. Nicotine-induced proliferation of isolated rat pancreatic acinar cells: effect on cell signaling and function. *Cell Proliferation*. 2007; 40(1): 125-41.

34. Chowdhury P, Udupa KB. Effect of nicotine on exocytotic pancreatic secretory response: role of calcium signaling. *Tob induce dis*. 2013; 11(1):1.
35. Chowdhury P, Walker A. A cell-based approach to study changes in the pancreas following nicotine exposure in an animal model of injury. *Langenbeck's archives of surgery*. 2008; 393(4): 547-55.
36. Askari MD, Tsao MS, Cekanova M, Schuller HM. Ethanol and the tobacco-specific carcinogen, NNK, contribute to signaling in immortalized human pancreatic duct epithelial cells. *Pancreas*. 2006; 101(1): 148-59.
37. Schuller HM. Nitrosamines as nicotinic receptor ligands. *Life Sciences*. 2007; 80(24): 2274-80.
38. Chowdhury P, Hosotani R, Rayford PL. Inhibition of CCK or carbachol-stimulated amylase release by nicotine. *Life Sciences*. 1989; 45(22): 2163-8.
39. Chaudhuri A, Kolodecik TR, Gorelick FS. Effects of increased intracellular cAMP on carbachol-stimulated zymogen activation, secretion, and injury in the pancreatic acinar cell. *The American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2005; 288(2): 235-43.
40. Alexandre M, Pandol SJ, Gorelick FS, Thrower EC. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. *Pancreatology*. 2011; 11(5): 469-74.
41. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7231-40.
42. Shek FW, Benyon RC, Walker FM, McCrudden PR, Pender SLF, Williams EJ, et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *Am J Pathol*. 2002; 160(5): 1787-98.
43. Blackford A, Parmigiani G, Kensler TW, Wolfgang C, Jones S, Zhang X, et al. Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. *Cancer research*. 2009; 69(8): 3681-8.

44. Askari MD, Tsao MS; Schuller HM. The tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone stimulates proliferation of immortalized human pancreatic duct epithelia through beta-adrenergic transactivation of EGF receptors. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2005; 131(10): 639-48.
45. Weddle DL, Tithoff P, Williams M, Schuller HM. Beta-adrenergic growth regulation of human cancer cell lines derived from pancreatic ductal carcinomas. *Carconigenesis*. 2001; 22(3): 473-9.
46. Park CH, Lee IS, Grippo P, Pandol SJ, Gukovskaya AS, edderkaoui M. Akt kinase mediates the prosurvival effect of smoking compounds in pancreatic ductal cells. *Pancreas*. 2013; 42(4): 655-62.
47. Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, Kinkade R, Kovacs M, Rastogi S, et al. Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in variety of human cancer cell lines. *Internacional journal of cancer*. 2009; 124(1): 36-45.
48. Trevino JG, Pillai S, Kunigal S, Singh S, Fulp WJ, Centeno BA, et al. Nicotine induces inhibitor of differentiation-1 in a Scr-dependent pathway promoting metastasis and chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2012; 14(12): 1102-14.
49. Lau PP, Dubick MA, Gloria SM, eokas MC. Dynamic changes of pancreatic structure and function in rats treated chronically with nicotine. *Toxicology and applied pharmacology*. 1990; 104(3): 457-65.
50. Edderkaoui M, Hong P, Vaquero EC, Lee JK, Fischer L, Friess H, et al. Extracellular matrix stimulates reactive oxygen species production and increases pancreatic cancer cell survival through 5-lipoxygenase and NADPH oxidase. *Am J of physiology-Gastrointestinal and liver physiology*. 2005; 289(6): 1137-47.
51. Wittel UA, Momi N, Seifert G, Wiech T, Hopt UT, Batra SK. The pathobiological impact of cigarette smoke on pancreatic cancer development (review). *Int J Oncol*. 2012; 41(1): 5-14.
52. Davis AM, Cifu AS. Lung Cancer Screening. *JAMA*. 2014; 312(12).
53. Hecht, SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012; 131(12): 2724-32.

54. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008; 455(7216):.1069-75.
55. Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, McBride DJ, Meynert A, Jones D, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010; 463(7278): 184-190.
56. Lee W, Jiang Z, Liu J, Haverty PM, Guan Y, Stinton J, et al. The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient. *Nature*. 2010; 465(7297): 473-77.
57. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007; 446(7132): 153-8.
58. Chen RJ, Chang LW, Lin P, Wang YJ. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *J Oncol*; 2011.
59. Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, DeCook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and surviving. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(16): 6332-7.
60. Al-Wadei HA, Plummer HK, Shuller HM. Nicotine stimulates pancreatic cancer xenografts by systemic increase in stress neurotransmitters and suppression of inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. *Carcinogenesis*. 2009; 30(3): 506-11.
61. Al-Wadei MA, Al-Wadei HA, Shuller HM. Effects of chronic nicotine on the autocrine regulation of pancreatic cancer cells and pancreatic duct epithelial cells by stimulatory and inhibitory neurotransmitters. *Carcinogenesis*. 2012; 33(9): 1745-53.
62. Golbin JM, Kalra S; Midthun D. Metastatic lung cancer to the pancreas. *J Thorac Oncol*. 2006; 1: 360-1.
63. Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int*. 2001; 51(9): 686-90.

64. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004; 444(6): 527-35.
65. Sperti C, Pasquali C, Liessi G, Pinciroli L, Decet G, Pedrazzoli S. Pancreatic resection for metastatic tumors to the pancreas. *J Surg Oncol.* 2003; 83(3): 161-6.
66. Line DH, Deeley TJ. The necropsy findings in carcinoma of the bronchus. *Br J Dis Chest.* 1971; 65: 238-42.
67. Yeung KY, Haidak DJ, Brown JA, Anderson D. Metastasis-induced acute pancreatitis in small cell bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med.* 1976; 139(5): 552-4.
68. Stewart KC, Dickout WJ, Urschel JD. Metastasis-induced acute pancreatitis as the initial manifestation of bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1993; 104(1): 98-100.
69. Gonlugur U, Mirici A, Karaayvaz M. Pancreatic involvement in small cell lung cancer. *Radiol Oncol.* 2014; 48(1): 11-19.
70. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 140-51.
71. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, Chen Z, Lee K, Slivka K, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007; 36:335-64.
72. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1999; 116:1132-40.
73. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: A complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (42):7282-91.
74. Taly A, Corring PJ, Guedin D, Lestage P, Changeux J. Nicotinic receptors: Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8: 733-50.
75. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *J neurochem.* 1988; 50:1243-7.

76. Sallette J, Pons S, Devillers-thiery A, Soudant M, De Carvalho LP, Changeux JP. Nicotine upregulates its own receptors through enhanced intracellular maturation. *Neuron*. 2005; 46: 595-607.
77. Mukhin AG, Kimes AS, Chefer SI, Matochik JA, Contoreggi CS, Horti AG. Greater nicotinic acetylcholine receptor density in smokers than in nonsmokers: A PET study with 2-18F-FA-85380. *J Nucl Med*. 2008; 49: 1629-35.
78. Schachter S. Pharmacological and psychological determinants of smoking. A New York university honors program lecture. *Ann Intern Med*. 1978; 88: 104-14.
79. Perkins KA, Grobe JE, Stiller RL, Scierka A, Goettler J, Reynolds W. Effects of nicotine on thermal pain detection in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1994; 2: 96-106.
80. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: Pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010; 113: 977-92.
81. Nesbitt PD. Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J Pers Soc Psychol*. 1973; 25: 137-44.
82. Ferreira MM, Passos CMF. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev. saúde Pública*. 2010; 44(3):559-65.
83. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169(11): 1035-45.
84. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005; 54(4): 510-14.
85. Rebours V, Vullierme MP, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P et al. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas*. 2012; 41(8): 1219-1224.

86. Ministério da saúde (MS). Portaria número 57, de 29 de janeiro de 2010. Acessado: 15 de agosto de 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0057_29_01_2010.html.
87. World Health Organization (WHO). The Tobacco Atlas. London (UK): World Health Organization (WHO); 2015. [acessado 17 de agosto de 2016]. Disponível em: <http://www.tobaccoatlas.org/topic/smoking-death-toll/>
88. dos Santos JDP, Silveira DV, de Oliveira DF e Caiaffa WT. Instrumentos para Avaliação do Tabagismo: uma revisão sistemática. Revista Ciência & Saúde Coletiva. 2011; 16(12): 4707-20.
89. Instituto Nacional de Câncer e Instituto Nacional de Câncer. Abordagem e tratamento do fumante: consenso 2001. 2001.
90. Greer JB, Edwin T, and Dhiraj Y. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. Current treatment options in gastroenterology. 2015; 13(3): 332-346.

ANEXOS

IX. ANEXOS

Anexo 1- Formulário para registro de dados dos estudos

Estudo: _____ data: __/__/__ Título resumido: _____ Referência (s): _____	
Item	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Avaliação dos desfechos: Local de estudo: Cálculo do poder estatístico:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão: Amostra:
Desfechos	Quais são: Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Fontes de investimento: Aprovação ética: Conflito de interesse dos autores:
Conclusões	
Observações	

Anexo 2- Artigos excluídos na pré-seleção

Quadro 5 – Total de artigos excluídos após a pré-seleção e o motivo da exclusão

Referência	Artigo	Motivo da Exclusão Ativa
<i>Flawińska-Mossoń et al., 2015</i>	The effect of smoking on endothelin-1 in patients with chronic pancreatitis	Corte transversal
<i>Luaces-Regueira et al., 2014</i>	Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis.	Corte transversal
<i>Matthew et al., 2013</i>	Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP OK	Não avalia tabagismo como fator de risco para PC
<i>Paulo et al., 2013</i>	Cross-species analysis of nicotine-induced proteomic alterations in pancreatic cells	Ensaio clínico
<i>Rebours et al., 2012</i>	Smoking and de courseof recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis	Corte Transversal
<i>Sandr-Azodi et al., 2012</i>	Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study	Não avalia tabagismo como fator de risco para PC
<i>Sliwiska-Mosson et al., 2012</i>	Immunohistochemical localization of somatostatin and pancreatic polypeptide in smokers with chronic pancreatitis	Ensaio clínico
<i>Coté et al., 2011</i>	Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis.	Corte Transversal
<i>Yadav et al., 2011</i>	Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis.	Corte Transversal
<i>Debenedet et al., 2009</i>	Alcohol use and cigarette smoking as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis	Não avalia tabagismo como fator de risco para PC
<i>Pezzilli, 2009</i>	Etiology of chronic pancreatitis: has it changed in the last decade?	Revisão
<i>Balakrishnan et al., 2008</i>	Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India.	Não avalia tabagismo como fator de risco para PC
<i>Milnerowicz et al.,</i>	Dysfunction of the pancreas in healthy	Não avalia tabagismo

2007	smoking persons and patients with chronic pancreatitis	como fator de risco para PC
Maisonneuve <i>et al.</i>, 2006	Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis.	Não avalia tabagismo como fator de risco para PC
