

Apresentação

A Sociedade Brasileira do Pâncreas, com o apoio da Federação Brasileira de Gastroenterologia, reuniu, nos dias 25 e 26 de fevereiro de 2016, no Hotel Excelsior, no Rio de Janeiro, um grupo de estudiosos das doenças pancreáticas para discutir e elaborar a II Diretriz de Pancreatite Crônica sob a visão de experts habituados ao ensino e prática clínica da Pancreatologia.

Os temas elaborados pela coordenação do Consenso foram distribuídos entre gastroenterologistas, cirurgiões, radiologistas e endoscopistas habituados ao convívio frequente com a especialidade. Em um total de 29 participantes, permanecemos, por dois dias, em assembleia permanente até que houvesse um consenso na elaboração e resposta dos questionamentos elaborados.

Foi um encontro produtivo, trabalhoso e altamente educativo, cujo material final certamente traduz o momento atual da pancreatite crônica no Brasil.

Esta iniciativa objetiva uma disseminação maior do conhecimento das doenças pancreáticas em nosso meio e busca contribuir de forma efetiva a prática da pancreatologia. Com o apoio ético, e sem qualquer interferência, a Abbott Laboratórios foi decisiva para a reunião, elaboração e distribuição deste material.

Ao finalizar, meus agradecimentos à Prof^a Dra. Maria do Carmo Friche Passos (presidente da FBG - 2015/2016) pela iniciativa e apoio na realização desta Diretriz, que contou, ainda, com o empenho dedicado de Denise Gimenez (FBG-Eventos) e de Newton Neves (secretário da Galppe Eventos).

Aos nossos professores e médicos participantes de todo Brasil,
a eterna gratidão da Sociedade Brasileira do Pâncreas.

José Galvão-Alves

Presidente da Sociedade Brasileira do Pâncreas



José Galvão-Alves (coordenador)	Heber Azevedo	Paulo Brant
Carlos de Barros Mott	Jorge Carvalho Guedes	Raquel Canzi Almada de Souza
Dulce Reis Guarita	José Eduardo M. da Cunha	Raul Carlos Wahle
Alexandre Rezende	José Marcus Raso Eulálio	Ricardo Henrique R. Rodrigues
Andréa de Faria Mendes	Júlio Maria Fonseca Chebli	Rubens Basile
Antonio A. Siciliano	Marcel Machado	Simone Guaraldi
Carlos Frederico P. P. A. Rosa	Maria da Penha Zago Gomes	Thiago Tatagiba
Columbano Junqueira Neto	Marianges Zadrozny G. da Costa	Amanda Melo de Paula
Glaciomar Machado	Marta Carvalho Galvão	Fernando Assed Gonçalves
	Martha Regina Arcon Pedroso	Eric Silva Pereira

Nota do Coordenador: Nesta publicação, estão apresentados os textos originais da II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica (páginas 01 a 17), complementados pelos comentários dos próprios autores (páginas 18 a 66).
Conteúdo do material de responsabilidade dos autores.

II DIRETRIZ BRASILEIRA EM PANCREATITE CRÔNICA E ARTIGOS COMENTADOS

■ ARTIGOS ORIGINAIS

1 a 16

■ ARTIGOS COMENTADOS

- 17 Pancreatite crônica -
definição e classificação
- 18 Epidemiologia da
pancreatite crônica
- 19 Etiologias
- 23 Diagnóstico clínico
da pancreatite crônica
- 25 Avaliação laboratorial diagnóstica -
pancreatite crônica
- 30 Achados encontrados na radiologia
convencional na pancreatite crônica
- 31 Achados encontrados na
ultrassonografia do abdômen
na pancreatite crônica
- 31 Achados encontrados na tomografia
computadorizada do abdômen na
pancreatite crônica
- 32 Ressonância magnética
na pancreatite crônica:
principais aspectos
- 35 Contribuição da colangiopancreato-
grafia retrógrada endoscópica (CPRE)
no manejo da pancreatite crônica
- 36 Papel da ecoendoscopia no
diagnóstico da pancreatite crônica
- 37 Dor na pancreatite crônica
- 40 Insuficiência exócrina na
pancreatite crônica
- 43 Terapêutica da insuficiência
endócrina
- 45 Avaliar e tratar as complicações
vasculares associadas
à pancreatite crônica
- 46 Como avaliar e tratar o
pseudocisto pancreático
- 56 Como avaliar e tratar o derrame
pleural na pancreatite crônica
- 57 Fístula pancreática interna -
ascite pancreática
- 62 Obstruções das vias biliares
e do trato gastrointestinal
- 63 Fístulas pancreáticas
- 66 Conduta na necrose da
pancreatite crônica

Pergunta 1 - Como definir e classificar a pancreatite crônica?

Resposta

As pancreatites crônicas (PC) se caracterizam, do ponto de vista anátomo-patológico, pela fibrose progressiva do parênquima glandular, inicialmente focal e, a seguir, difusa por todo o pâncreas.

Quadro 1: Marselha-Roma, 1988
Calcificante <ul style="list-style-type: none">• <i>Alcoolismo crônico</i>• <i>Tropical</i>• <i>Hereditária (CFTR, PRSS1, SPINK1 etc.)</i>
Hipercalcemia <ul style="list-style-type: none">• <i>Idiopática</i>
Obstrutiva <ul style="list-style-type: none">• <i>Obstrução benigna do ducto pancreático</i>• <i>Estenose pós-pancreatite aguda</i>• <i>Estenose traumática</i>• <i>Estenose do esfíncter de Oddi</i>• <i>Disfunção do esfíncter de Oddi</i>• <i>Pâncreas divisum</i>• <i>Obstrução periampular (divertículo e cisto de parede duodenal)</i>• <i>Obstrução maligna de ducto pancreático, adenocarcinoma de pâncreas, papila e duodeno</i>
Inflamatória <ul style="list-style-type: none">• <i>Autoimune</i>• <i>Idiopática senil</i>

Fonte: Sarles H, Adler G, Dani R et al. *The pancreatitis classification of Marseille-Rome 1988. Scand. J. Gastroenterol.* 1989;24:641-42

Do ponto de vista evolutivo, geralmente há persistência das lesões, mesmo com a retirada do fator causal, determinando alterações pancreáticas residuais anatômicas e funcionais.

As classificações mais comumente utilizadas para as PC são a de Marselha-Roma (quadro 1), a TIGAR-O (quadro 2) e a M-ANNHEIM (quadro 3).

Quadro 2: TIGAR-O, 2001
Tóxico-metabólica <ul style="list-style-type: none">• <i>Álcool</i>• <i>Tabaco</i>• <i>Hipercalcemia (hiperparatireoidismo)</i>• <i>Hipertrigliceridemia</i>• <i>Insuficiência renal crônica</i>• <i>Medicações</i>• <i>Toxinas</i>
Idiopática <ul style="list-style-type: none">• <i>Início precoce</i>• <i>Início tardio</i>
Tropical <ul style="list-style-type: none">• <i>Outras</i>
Genéticas <ul style="list-style-type: none">• <i>Mutações dos genes CFTR, SPINK1 e PRSSI</i>• <i>Deficiência de alfa-1-antitripsina</i>
Autoimune <ul style="list-style-type: none">• <i>PC isolada</i>• <i>PC sindrômica (associação com Sjögren, colangite esclerosante primária etc.)</i>

Fonte: Eternad B, Whitcomb DC. *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology.* 2001;120:682-707

Não há, no presente momento, especialmente levando em conta o avanço do conhecimento sobre as PC, uma classificação ideal para elas, sendo que a literatura cita especialmente as propostas TIGAR-O e M-ANNHEIM. A utilização de uma classificação própria (quadro 4), adaptada às caracte-

terísticas das pancreatites crônicas em nosso meio, obtida a partir da classificação de Marselha-Roma e modificada por sugestões contidas em outras classificações, é adequada até que uma nova e melhor proposta surja na literatura.

Quadro 3: M-ANNHEIM

Fatores de risco

- Álcool
- Tabaco
- Fatores nutricionais
- Fatores hereditários
- Fatores relacionados ao ducto eferente
- Fatores imunológicos
- Miscelânea e fatores metabólicos raros

Estágios clínicos

- Pancreatite crônica assintomática
- Pancreatite crônica sintomática

Gravidade

- Índice de gravidade (A, B, C, D, E)
- Nível de gravidade (pequeno, aumentado, avançado, intenso, exacerbado)
- Pontuação

Fonte: Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introductions of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007;42:101-19

Quadro 4: Pancreatite crônica classificação

Pancreatite crônica calcificante

- Álcool
- Genética
- Metabólica
- Nutricional
- Idiopática

Pancreatite crônica obstrutiva

- Pâncreas divisum
- Estenose do ducto pancreático principal
- Estenose da papila
- Tumores do pâncreas e periampulares

Pancreatite autoimune

- PC isolada
- PC síndrômica

Pancreatite não classificada

Fonte: adaptado de Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120:682-707; Sarles H, Adler G, Dani R et al. The pancreatitis classification of Marseille-Rome 1988. *Scand. J. Gastroenterology.* 1989;24:641-2

REFERÊNCIAS

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120:682-707.
2. Guarita DR, Felga GEG, Marzinotto M et al. Doenças Pancreáticas. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF et al. (eds.). *Clínica Médica.* 2 ed. São Paulo: Manole; 2016. p. 136-50.
3. Mott CB, Guarita DR, Pedrosa MRA. Pancreatite Crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V (eds.). *Tratado de clínica médica.* 2 ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 1060-3.
4. Sarles H, Adler G, Dani R et al. The pancreatitis classification of Marseille-Rome 1988. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989;24:641-2.
5. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007;42:101-19.

Pergunta 2 - Qual é a epidemiologia da pancreatite crônica?

Resposta

Estudos populacionais abordando a epidemiologia da pancreatite crônica são pouco frequentes e as informações a respeito da incidência e da prevalência da patologia são, na maioria das vezes, procedentes dos Estados Unidos, da Europa e do Japão.

No Brasil, um levantamento a respeito da frequência de internações por PC no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período entre 1975 e 1995, encontrou um total de 0,49%.

Podem ser observadas diferenças de acordo com a região geográfica e com a época de realização da pesquisa, o que poderia ser explicado pela variabilidade na frequência das causas da doença, pela origem étnica ou pela exposição desigual a fatores de risco ambientais. No entanto, comparações são difíceis, pois classificações e critérios diagnósticos variaram e, com o passar do tempo, os métodos diagnósticos se tornaram mais sensíveis, sugerindo que as diferenças podem não refletir mudanças reais na incidência da doença.

Tabela 1: Incidência e prevalência da PC

Referência	Incidência por mil habitantes	Prevalência por mil habitantes	Período	País
Andersen <i>et al.</i> , 1982	6,9 10		1970-1975 1975-1979	Dinamarca
Dzieniszewski, <i>et al.</i> , 1990	5	17	1982-1987	Polônia
Johnson e Hosking, 1991	4,3 (M) / 2,1 (F)		1960-1964	Inglaterra
Jaakkola e Nordback, 1993	13,4		1989	Finlândia
Dite, 2001	7,9		1999	República Tcheca e Eslováquia
Lankish <i>et al.</i> , 2002	6,4		1988-1995	Alemanha
Levy <i>et al.</i> , 2006	7,7	26,4	2003	França
Hirota <i>et al.</i> , 2007	11,9	36,9	2007	Japão
Wang <i>et al.</i> , 2009		3,08 13,52	1996 2003	China
Yadav <i>et al.</i> , 2011	4,05	41,76	1997-2006	EUA
Garg e Tandon, 2004	114-200			Índia

REFERÊNCIAS

1. Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981;16(2):305-12.
2. Domínguez-Muñoz E *et al.* A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2014;106(4):239-45.
3. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;19(9):998-1004.
4. Hirota M *et al.* The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatol.* 2012;12(2):79-84.
5. Lévy P *et al.* Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006;30(6-7):838-44.
6. Lin Y *et al.* Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 2000;35(2):136-41.
7. Yadav D *et al.* Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(12):2192-9.

Pergunta 3 - Quais são as principais etiologias da pancreatite crônica?

Resposta

A pancreatite crônica (PC) é uma afecção complexa de etiologia diversa, predominando no Ocidente e, especialmente no Brasil, a etiologia alcoólica. O álcool é o principal fator etiológico da PC, atuando como um cofator em pessoas que são suscetíveis a desenvolver a patologia por outros motivos, dentre eles genéticos e ambientais.

O tabagismo aumenta o risco de PC e acelera a progressão de todas as formas da doença. O risco de pancreatite crônica é sete a 17 vezes maior para tabagistas, quando comparados a não fumantes.

De acordo com Dani *et al.*, em estudo epidemiológico das PC em Belo Horizonte e São Paulo, o álcool responde por cerca de 90% da etiologia em nosso meio.

Esses dados foram confirmados em outros centros brasileiros. Recentemente ganharam importância outras etiologias de PC, particularmente formas genéticas, obstrutivas e autoimunes, que devem ser fortemente consideradas, em especial, na ausência de alcoolismo.

Sumarizando, a PC é uma patologia complexa que envolve predisposição genética, resposta imune e inflamatória, além da participação de fatores ambientais (álcool, tabagismo, nutrição) e metabólicos, que atuam de forma interativa, na maioria das vezes.

REFERÊNCIAS

1. Dani R, Mott CB, Guarita DR, Nogueira CED. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. *Pancreas*. 1990;5:474-478.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
3. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B *et al*. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005;54:510-514.
4. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM *et al*. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut*. 2013;62:1373-1380.

Pergunta 4 - Quais são as principais manifestações clínicas da pancreatite crônica?

Resposta

A pancreatite crônica (PC) incide predominantemente em pacientes do sexo masculino, com ingestão alcoólica elevada, por tempo prolongado.

As principais manifestações observadas nesses indivíduos são, habitualmente, características, sem grandes variações de um caso a outro (tabela 1)

Tabela 1: manifestações clínicas observadas em pacientes portadores de pancreatite crônica, investigados no Grupo de Pâncreas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Dor abdominal	92,2%
Emagrecimento	91,5%
Esteatorreia	33,9%
Diabetes	46,2%
Icterícia	24,6%
Pseudocistos	35,9%
Derrames cavitários	13,3%
Hemorragia digestiva	2,3%

A dor abdominal é o sintoma mais comum, sendo, em geral, a primeira exteriorização clínica da doença. Relaciona-se à hipertensão ductal provocada pelas rolhas proteicas depositadas, cálculos e fibrose, tanto nos ductos pancreáticos secundários, quanto no ducto prin-

cipal. Além disso, as inflamações perineural intra e peripancreática também contribuem para a intensidade algica.

Os períodos de acalmia variam de meses a anos e os episódios são desencadeados, quase sempre, pelo abuso alcoólico e/ou por alimentação gordurosa. Em geral, o paciente relata como fator de melhora do quadro doloroso a adoção da posição genupeitoral.

Há evidências de comprometimento em todos os níveis do sistema nervoso, central e periférico nos portadores de pancreatite crônica com dor. Face à existência desse comprometimento extrapancreático, pacientes submetidos a derivações ou, mesmo, a ressecções pancreáticas podem ter dor, má resposta a bloqueios celíacos e alterações eletroencefalográficas.

A redução do peso corpóreo é notada em quase todos os pacientes, pois não se alimentam durante as crises de dor e não voltam a se alimentar como antes. Com o avançar da fibrose pancreática, surgem a esteatorreia e o diabetes, que trazem perda de peso ainda maior.

A má absorção se manifesta pela presença de gordura nas fezes (esteatorreia) em níveis acima de 7g/dia, sendo uma manifestação tardia da pancreatite crônica. No entanto, a avaliação nutricional desses indivíduos demonstra a presença precoce de desnutrição, muito antes do surgimento de esteatorreia.

O diabetes surge quando o parênquima pancreático endócrino é substituído por fibrose e, uma vez instalada a lesão, o paciente pode ter as mesmas complicações de qualquer outro paciente diabético, como polineuropatias, lesões oculares, impotência sexual etc.

As complicações clínicas das pancreatites crônicas podem surgir em qualquer fase da doença, porém são mais frequentes em seu início, quando ainda há parênquima pancreático funcional.

A icterícia, clínica e/ou laboratorial, geralmente fugaz e com baixos níveis de bilirrubina direta, ocorre em, aproximadamente, um quarto dos pacientes, em função da compressão do colédoco distal por edema, nódulos fibróticos, cálculos pancreáticos ou pseudocistos, localizados na porção cefálica da glândula pancreática.

Os pseudocistos, presentes em cerca de um terço dos pacientes, podem gerar outras complicações, como compressões de órgãos ou estruturas vizinhas (estômago, cólon, vesícula, colédoco), infecção (abscessos), hemorragia, fistulização para vísceras ocas ou para o peritônio livre (ascite), mas se resolvem espontaneamente em quase 70% dos casos.

Ascite, derrame pleural e, raramente, derrame pericárdico podem ser evidenciados durante a evolução da pancreatite crônica, sendo a ascite mais frequente. Qualquer dos derrames de origem pancreática surge pela ruptura de um pseudocisto ou do próprio ducto pancreático.

Durante a evolução das pancreatites crônicas, podem ocorrer hematêmese ou melena, causadas, em geral, pela ruptura de varizes esôfago-gástricas, secundárias à compressão ou trombose da veia esplênica por um pseudocisto, ou pelo aumento do volume do pâncreas. A hemorragia digestiva pode ser decorrente, ainda, da ruptura de vasos intracísticos ou da formação de pseudoaneurismas.

Necrose pancreática, estéril ou infectada, abscessos e fístulas podem estar presentes, mas são complicações pouco frequentes.

Ao fazer a avaliação clínica do paciente portador de pancreatite crônica, essas manifestações devem ser lembradas como doenças que podem acompanhar o comprometimento crônico da glândula pancreática.

Assim, a incidência de úlcera péptica é maior que na popu-

lação em geral, provavelmente pela deficiência da produção de secreção alcalina pelo pâncreas, o que torna a neutralização da secreção ácida gástrica insuficiente.

Em relação à ocorrência de litíase biliar, há significativo retardo do esvaziamento da vesícula biliar no pancreatopata crônico, o que propicia estase biliar e formação de cálculos.

Os pacientes com pancreatite crônica têm mais litíase renal em função da maior excreção renal de oxalato de cálcio, especialmente quando já apresentam esteatorreia. Pela mesma razão, há maior ocorrência de osteoporose, mesmo naqueles pacientes do sexo masculino.

Neoplasias álcool-tabaco relacionadas, como aquelas que se desenvolvem em boca, faringe, estômago e pulmão, são mais observadas entre os pacientes com pancreatite crônica alcoólica. Apesar da referência da literatura, os dados disponíveis em relação ao câncer de pâncreas em nosso meio são inconsistentes e conflitantes.

Finalmente, em portadores de pancreatite crônica de causa indeterminada, devem ser lembradas as possibilidades, raras, de pancreatite hereditária ou autoimune e de fibrose cística.

Nas pancreatites hereditárias, há relato familiar da existência da afecção. A doença tem, comumente, caráter evolutivo mais grave e há, em longo prazo, maior incidência de neoplasia de pâncreas.

Nas pancreatites autoimunes ocorre, com frequência, além da elevação de IgG4, o comprometimento, também por alterações da imunidade e de outros órgãos.

A fibrose cística pode se manifestar somente pelo envolvimento pancreático, com manifestação clínica apenas na idade adulta, sob a forma de episódios de pancreatite aguda ou, mesmo, já como uma pancreatite crônica.

REFERÊNCIAS

1. Frokjaer JB, Bouwense SAW, Olesen SS *et al.* Reduced cortical thickness of brain areas involved in pain processing in patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10:434-8.
2. Guarita DR, Felga GEG, Marzinotto M *et al.* Doenças Pancreáticas. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF *et al.* (eds.). *Clínica Médica*. 2 ed. São Paulo: Manole; 2016. p. 136-50.
3. Machado MCC, Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Duarte I, Bettarello A. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1984;29:709-13.
4. Mott CB, Guarita DR, Pedroso MRA. Pancreatite Crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V (eds.). *Tratado de Clínica Médica*. 2 ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 1060-3.
5. Pedroso MR, Cunha RM, Guarita DR, Buchpieguel CA, Mott CB, Laudanna AA. Gallbladder emptying evaluation in chronic calcifying pancreatitis, by means of a scintilographic study with Tc-99m DISIDA. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo.* 1997;52:197-208.

Pergunta 5 - Como avaliar laboratorialmente os pacientes com suspeita de pancreatite crônica?

Resposta

O diagnóstico laboratorial da PC se fundamenta na avaliação da função exócrina da glândula, com identificação de insuficiência exócrina pancreática (IEP). Esta, porém, não é específica da PC, pois pode estar relacionada a outras alterações pancreáticas, como obstruções

ductais (benignas e malignas), fibrose cística do pâncreas e anomalias congênitas, entre outras.

As dosagens séricas da amilase e da lipase têm baixa sensibilidade para a PC, embora, quando elevadas, nos induzam ao diagnóstico de agudização da PC ou de complicações, como pseudocisto.

Os testes laboratoriais que documentam a insuficiência glandular exócrina são sensíveis apenas em fases avançadas da PC. Os que avaliam a secreção da glândula têm potencial para detectar a PC em fases iniciais e são chamados de testes funcionais diretos, pois analisam os componentes do suco pancreático após estímulo hormonal. No entanto, são invasivos e não estão disponíveis na prática clínica diária.

Entre os testes laboratoriais que avaliam a IEP na PC de forma indireta, a dosagem fecal da elastase-1 por ser enzima exclusivamente pancreática e não degradável no trato digestório, é útil nos casos de insuficiência exócrina moderada ou grave. O teste respiratório com triglicerídeos marcados com C13 também auxilia na detecção da IEP, em fases avançadas da PC, mas não é acessível em nosso meio.

A quantificação da gordura fecal é um método para diagnóstico da esteatorreia. Pode ser útil, em alguns casos específicos, para a avaliação da resposta à reposição exógena de enzimas. É um método de realização difícil e pouco disponível em nosso meio.

A pesquisa qualitativa de gordura fecal (Sudam III) não é útil como critério diagnóstico de esteatorreia, por sua baixa sensibilidade.

Em relação à PC de origem autoimune, os exames laboratoriais podem contribuir para o diagnóstico, principalmente os marcadores de autoimunidade. Merecem destaque a hiperglobulinemia, o fator antinuclear (FAN) e a IgG4.

REFERÊNCIAS

1. Conwell DL. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. Nov 2014;43(8):1143-62.
2. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:733-750.
3. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26(Suppl. 2):12-16.
4. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:1834-1837.
5. Draganov P, Patel A, Fazel A *et al.* Prospective evaluation of the accuracy of the intraductal secretin stimulation test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3:695-699.
6. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
7. Garcia-Bueno CA, Rossi TM, Lee KW *et al.* Quantification of fecal elastase-1 using either polyclonal or monoclonal antibodies. *Gastroenterology*. 2002;122(4):A510.
8. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015;13(3):347-353.
9. Katschinski M, Schirra J, Bross A *et al.* Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1997;15(2):191-200.
10. Lankisch PG, Schmidt I, König H *et al.* Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998;42:551-554.
11. Lieb II JG, Draganov PV. Pancreatic function testing. Here to stay for the 21st century. *World J. Gastroenterol.* 28 maio 2008;14(20):3149-3158.
12. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-7266.
13. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39:580-586.

Pergunta 6 - Embora pouco utilizada, quais são os achados encontrados na radiologia convencional na pancreatite crônica?

Resposta

A radiografia panorâmica do abdômen tem uma boa sensibilidade para detectar a calcificação pancreática (mais alta que a da ultrassonografia e mais baixa que a da tomografia computadorizada). Embora altamente sugestiva de pancreatite crônica, sobretudo em pacientes alcoolistas, a calcificação no leito pancreático tem outros diagnósticos diferenciais, como hematoma e/ou infarto pancreáticos, metástases, pseudocistos, neoplasias císticas e tumores neuroendócrinos, entre outros.

Alterações calcificantes na coluna lombar e ateroma aórtico podem ser confundidos com calcificação pancre-

ática na incidência frontal, podendo ser diferenciados com a incidência em perfil.

Outro achado menos específico que sugere mas sa na cabeça pancreática é a presença de alargamento do arco duodenal, mais bem visibilizado com uso de contraste oral baritado, mas que, hoje, com a disponibilidade da ultrassonografia e tomografia computadorizada, não constitui uma indicação formal para essa finalidade. Aumentos focais em outros locais do pâncreas podem determinar rechaço de alças digestivas.

A radiografia do tórax deve complementar o estudo radiológico, pois pode identificar complicações, como derrame pleural e pseudocistos intratorácicos, entre outras.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012;50:447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12:114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 2013;201(1):W29-W39.
4. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Mucelli RP. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol. Clin. N. Am.* 2012;50:395-406.

Pergunta 7 - Quais são os achados encontrados na ultrassonografia do abdômen na pancreatite crônica?

Resposta

Atrofia glandular, heterogeneidade parenquimatosa, calcificações, irregularidade e/ou dilatação ductal e complicações, como formações císticas e/ou sólidas,

dilatação das vias biliares e derrames intracavitários, podem ser detectadas à ultrassonografia transabdominal. Não avalia pequenas alterações ductais (irregularidades ou dilatações menores).

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012;50:447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12:114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 2013;201(1):W29-W39.

Pergunta 8 - Quais são os achados encontrados na tomografia computadorizada do abdômen na pancreatite crônica?

Resposta

Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) é o método de imagem de escolha na avaliação inicial da pancreatite crônica clinicamente suspeita. Aumento ou atrofia do pâncreas, dilatação do ducto pancreático principal, presença de calcificações, pseudocistos, pseudoaneurismas, obstrução do tubo digestivo, espessamento de planos fasciais e envolvimento dos ductos biliares são achados e complicações detectáveis.

A diferenciação entre pancreatite crônica e carcinoma pancreático, quando encontramos aumento focal ou difuso da glândula e/ou alteração textural, é, por vezes, impossível pelos métodos de imagem, até mesmo pela ressonância magnética e ecoendoscopia, sem a complementação histológica. Se há extenso tecido fibroso, nota-se retardo da captação por meio de contraste, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial.

No entanto, é a presença de calcificações parenquimatosas o achado mais sensível e específico para pancreatite crônica.

Presença de mais de dez focos de calcificações parenquimatosas correlaciona-se com fibrose em estágio avançado. A TC é mais sensível para detecção de calcificações parenquimatosas que os demais métodos de imagem não invasivos.

A atualmente denominada pancreatite da goteira duodenopancreática (*groove pancreatitis*) é uma forma rara de pancreatite crônica que afeta o espaço entre a cabeça pancreática, o duodeno e o colédoco. A causa é desconhecida, mas há forte associação com o abuso do álcool, a hiperplasia da glândula de Brunner e a obstrução funcional do ducto de Santorini (papila menor). No entanto, pode ser difícil a diferenciação de malignidade periampular apenas pela imagem.

Uma forma não rara de pancreatite crônica é a de etiologia autoimune, como componente da síndrome IgG4.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012;50:447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12:114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 2013;201(1):W29-W39.
4. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Mucelli RP. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol. Clin. N. Am.* 2012;50:395-406.

Pergunta 9 - Quais são os achados encontrados em ressonância magnética (RM) na pancreatite crônica?

Resposta

A ressonância magnética (RM) tem a capacidade de detectar e caracterizar alterações do parênquima pancreático e dos ductos pancreáticos na pancreatite crônica, valendo-se de sequências que propiciam diferenciação tecidual e da técnica de colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM).

Os aspectos de imagem mais típicos da pancreatite crônica são as calcificações, mais facilmente identificadas na tomografia computadorizada e de caracterização difícil nos exames de RM. A atrofia e a heterogeneidade parenquimatosa são idealmente verificadas com a administração intravenosa de substância de contraste (gadolínio). Associam-se a esses achados a dilatação do ducto principal e/ ou secundários, bem como o padrão

alternado de estenose/dilatação ductal, a presença de cálculos intrapancreáticos e de pseudocistos. Quando disponível, precorre-se a utilização da secretina por via endovenosa nos protocolos de CPRM (sCPRM), que, em vista da maior quantidade de secreção resultante, propicia melhor identificação de alterações morfológicas dos ductos pancreáticos, inclusive em fases precoces da pancreatite crônica.

Sendo assim, a análise morfológica completa do pâncreas pela ressonância magnética, nos casos confirmados de pancreatite crônica ou nas suspeitas, deve incluir as sequências multiplanares tradicionalmente aplicadas para caracterização tecidual (sequências pesadas em T1, antes e após a administração de contraste paramagnético, e sequências pesadas em T2, ambas associadas a técnicas com supressão de gordura), bem como técnica para análise da morfologia ductal (CPRM).

REFERÊNCIAS

1. Miller FH, Keppke AL, Wadhwa A *et al.* MRI of pancreatitis and its complications: part 2, chronic pancreatitis. *Am. J. Roentgenol.* 2004;183:1645-1652. 2. Sica GT, Miller FH, Rodriguez G, McTavish J, Banks PA. Magnetic resonance imaging in patients with pancreatitis: evaluation of signal intensity and enhancement changes. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2002;15:275-284. 3. Siddiqi AJ, Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin. Ultrasound. CT MR.* Out 2007;28(5):384-94.

Pergunta 10 - Qual é a contribuição da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) no manejo da pancreatite crônica?

Resposta

Embora até o momento não exista um verdadeiro “padrão-ouro”, a endoscopia ainda é considerada o melhor método para o diagnóstico de pancreatite crônica, especialmente em um subgrupo de pacientes com dor abdominal crônica e suspeita diagnóstica, mas que não apresentam evidências clínicas claras de insuficiência pancreática ou imagenologia anormal. Atualmente, a posição ocupada pela endoscopia tornou-se ainda mais forte, considerando-se, em conjunto, a complementação da CPER pela ecoendoscopia, que, além das imagens que fornece, possibilita a colheita de material por meio de agulhas, para avaliação histopatológica. Do ponto de

vista da CPER, representam limitações ao exame papilas localizadas no interior de divertículos duodenais que tenham orifício de entrada muito estreito. Pacientes gastrectomizados à Billroth II com alça aferente longa ou com reconstrução do trânsito à Y de Roux ou submetidos à cirurgia bariátrica, cujas papilas se localizam a uma distância fora do alcance dos duodenoscópios convencionais, são hoje factíveis ao procedimento, com o uso dos enteroscópios-balão(ões) assistidos.

Atualmente, com o advento da pancreatografia por ressonância magnética e da ecoendoscopia, a CPER tornou-se um método mais terapêutico que diagnóstico. Por exemplo: a estenose e a litíase no ducto pancreático principal geralmente se acompanham de hipertensão canalicular. No caso de estenose única

localizada no óstio do canal pancreático principal, é possível o tratamento endoscópico pela osteotomia seletiva do Wirsung e nas estenoses múltiplas, pelo emprego de balões hidrostáticos. Igualmente, na litíase pancreática, é possível a extração dos cálculos empregando as cestas de Dormia, após a realização de osteotomia e litotripsia mecânica ou por ondas de choque. Nas fístulas, a endoscopia possibilita a implantação de endopróteses plásticas, que devem permanecer até que ocorra seu fechamento ou que se torne óbvio o insucesso dessa terapêu-

tica. De igual forma, é possível a drenagem dos pseudocistos, principalmente os que estão em contato com a parede posterior do estômago ou duodeno, considerados de localização ideal para abordagem endoscópica. Além disso, nos 10% a 30% dos pacientes com pancreatite crônica que desenvolvem estenose da porção intrapancreática do colédoco, a endoscopia oferece a alternativa de drenagem biliar por endopróteses nos casos que representem alto risco cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Classen M, Koch H, Frühmorgen P *et al.* Results of retrograde pancreatography. *Gastroent. Jap.* 1972;7:131-34. 2. Machado G. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Tema apresentado na mesa-redonda "Recentes Avanços em Endoscopia Digestiva", I Seminário Brasileiro de Endoscopia Digestiva. Rio de Janeiro. 14 jul 1973. 3. Saleem A, Baron TH, Gastout CJ *et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a single-balloon enteroscope in patients with altered Roux-en-Y anatomy. *Endoscopy.* 2010;42:656-60. 4. Rösch T, Daniel S, Scholz M *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002;34(10):765-771.

Pergunta 11 - Qual é o papel da ecoendoscopia no diagnóstico da pancreatite crônica?

Resposta

A ecoendoscopia (EE) deve ser indicada para o diagnóstico de PC após o insucesso dos outros métodos de imagem. A EE produz imagens detalhadas do pâncreas. Esse método possibilita avaliar critérios morfológicos parenquimatosos (focos e traves hiperecoicas, lobularidade glandular, cistos e calcificações) e ductais (ectasia ductal principal e secundária, irregularidade ductal, paredes ductais hiperecoicas e calcificações), possibilitando estadiar a PC.

Não existe padronização da técnica e a maioria das publicações emprega terminologia ecográfica não consensual, dificultando a interpretação e a concordância dos achados, sobretudo entre os observadores. Organizando os critérios morfológicos ecográficos, o 1º Consenso de Rosemont (2007) propôs uma classificação diagnóstica gradativa.

A EE permite a detecção de alterações da PC leve, possivelmente não visíveis em outros métodos de imagem, unindo elementos qualitativos e quantitativos, no intuito de estabelecer o diagnóstico ecoendoscópico da PC por meio da soma de seus critérios.

No entanto, tomando por base apenas achados ecoendoscópicos, ainda permanece controverso o diagnóstico da PC inicial.

Com a progressão da doença, achados como cálculos, focos hiperecoicos, focos com sombra acústica posterior e ectasia ductal principal podem estar correlacionados à insuficiência pancreática, possivelmente contribuindo com a decisão terapêutica.

Representando um novo recurso semiológico ecográfico, a elastografia qualitativa e a quantitativa podem contribuir na identificação gradativa dos diferentes grupos descritos na classificação de Rosemont e da probabilidade de haver insuficiência pancreática.

Pelo risco de complicação e pela ausência de critérios histológicos definidos para PC, a indicação de punção ecoguiada aspirativa com agulha fina (EE-PAAF) ficou restrita ao diagnóstico diferencial das massas pancreáticas, notadamente das neoplasias malignas pancreáticas. Embora sem consenso, e recomendando considerar a relação custo-benefício em cada caso, estudos recentes demonstram que a EE-PAAF melhora o valor preditivo negativo da EE e, combinada aos seus achados, pode contribuir na compreensão da fase de doença.

REFERÊNCIAS

1. Catalano MF *et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009;69(7):1251-61. 2. Catalano MF *et al.* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the di-

agnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 1998;48(1):11-7. **3.** DeWitt J *et al.* EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2005;62(1):76-84. **4.** Gutman J, Ullah A. Advances in Endoscopic Ultrasound. *Ultrasound Clinics.* 2009;4(3):369-384. **5.** Hollerbach S *et al.* Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001;33(10):824-31. **6.** Kalmin B, Hoffman B, Hawes R, Romagnuolo J. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Comparing interobserver reliability and intertest agreement. *Can. J. Gastroenterol.* 2011;25(5):261-264. **8.** Lees WR. Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1986;123:123-9. **9.** Sahai AV *et al.* Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest. Endosc.* 1998;48(1):18-25. **10.** Sivak MV, Kaufman A. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. A preliminary report. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1986;123:130-4. Tandan M, Reddy DN. Endotherapy in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(37):6156-6164. **11.** Wallace M, Massimo R. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. UpToDate [Internet]. Set 2009 [acessado em: 4 mar 2009]. **12.** Wiersema M *et al.* Prospective evaluation, of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993;25:555-64.

Pergunta 12 - Como tratar a dor da pancreatite crônica?

Resposta

A dor é sintoma cardinal da PC, acometendo mais de 90% dos casos, sendo incapacitante na metade deles. Seu controle é objetivo principal no tratamento da doença.

Entre as medidas gerais para o controle da dor, a abstinência alcoólica é indispensável, sendo o álcool agressor direto ao pâncreas, promotor de inflamação e estímulo secretório com modificações na composição do suco pancreático, agravando a obstrução intracanalicular^{1,3}.

A suspensão do tabaco é essencial, pois a nicotina é fator de risco independente na gênese da PC e na instalação e progressão da dor por mecanismos neuropáticos¹⁻³.

A restrição dietética se aplica apenas aos episódios de agudização, devendo a alimentação ser retomada tão logo possível. O consumo de alimentos ricos em nutrientes antioxidantes, como frutas e legumes, deve ser estimulado, embora não seja suficiente como medida isolada para controle da dor^{1,3}.

A reposição de enzimas pancreáticas, embora com resultados inconsistentes como medida analgésica isolada em estudos de meta-análise, tem sido largamente empregada para permitir o suporte nutricional adequado em pacientes com dor, mesmo na ausência de esteatorreia. Essa reposição inibiria o estímulo alimentar do pâncreas pela secretina/coleistocinina e as formulações microcapsuladas e microesferuladas podem também ser empregadas com essa finalidade^{1,3}.

O uso concomitante de inibidor da bomba de próton, para a neutralização ácida, complementar essa inibição

e permitiria o controle de sintomas resultantes da redução da secreção de bicarbonato pelo pâncreas¹.

A intensidade da dor e seu caráter crônico determinam quase sempre a necessidade de tratamento analgésico medicamentoso escalonado, começando pelos analgésicos comuns em associação com codeína e progredindo para os outros opioides^{1,3}.

A resposta inadequada ao tratamento com opioides mais leves deve levar, sem retardos, à utilização de analgésicos de ação central empregados no tratamento da dor crônica neuropática, sendo a amitriptilina, a gabapentina e a pregabalina os mais indicados.

A pregabalina deve ser empregada com cautela nos pacientes em uso de insulina pelo risco de hipoglicemia²⁻⁴.

A falência do tratamento clínico impõe a busca de outras causas de dor, como pseudocistos que podem causar hipertensão pancreática parenquimatosa e ductal. Essas causas podem exigir tratamento endoscópico ou cirúrgico^{1,5}.

Uma vez que a dor não sedada tende a se perpetuar por mecanismos de reorganização neural, e que as cirurgias que combinam técnicas de ablação com descompressão ductal e parenquimatosa são menos eficientes no controle da dor quando indicadas tardiamente, casos refratários ao tratamento clínico devem ser considerados candidatos para tratamento cirúrgico, pesando-se os riscos e as complicações cirúrgicas, entre as quais a instalação do diabetes e a piora da insuficiência exócrina⁴⁻⁶.

O bloqueio neural do plexo celíaco deve ser reservado para pacientes com dor refratária sem condições para outras técnicas cirúrgicas, sendo seus efeitos transitórios^{1,5}.

REFERÊNCIAS

1. AGA Technical Review Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1998;115(3):765-776. **2.** Gilron I *et al.* Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2015;90(4):532-45. **3.** Moran R *et al.* Pancreatic Pain. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015;31:407-415. **4.** Olessen SS *et al.* Pain-associated adaptive cortical reorganization in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2010;10(6):742-51. **5.** Talukdar R *et al.* Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *Word. J. Gastroenterol.* 2013;19(38):6319-28. **6.** Yang CJ *et al.* Surgery for chronic pancreatitis: the role of early surgery in pain management. *Pancreas.* 2015;44(5):819-23.

Pergunta 13 - Como e quando administrar suplemento enzimático na pancreatite crônica?

Resposta

A pancreatite crônica é a principal causa de insuficiência exócrina do pâncreas em adultos no mundo ocidental e tem no etilismo crônico seu principal fator de risco.

No paciente com PC, a reposição enzimática deve iniciar-se precocemente, quando a desnutrição de micro e macronutrientes se faz evidente, mesmo na ausência de esteatorreia.

Recomenda-se, já no primeiro contato com o paciente, a mensuração laboratorial de pré-albumina, albumina, vitaminas lipossolúveis e B12, ácido fólico, magnésio, cálcio, zinco e tiamina, que ajudarão no diagnóstico precoce de IEP, avaliação nutricional e resposta terapêutica.

Recomendam-se enzimas pancreáticas, em forma de minimicroesferas acidorresistentes, que tenham como principal componente a lipase, para que se misturem ao quimo e atinjam o duodeno, no qual, em pH > 5, promoverão uma adequada digestão.

A dose inicial é avaliada de acordo com o grau de insuficiência ou disfunção exócrina do pâncreas. Em geral,

inicia-se com 25.000-50.000 unidades durante as principais refeições (café, almoço e jantar), relacionando-se com o grau de lipídios ingeridos.

Não são aconselhadas dietas hipolipídicas, pois, além de pouco palatáveis, aumentam o risco de déficit de ácidos graxos e de vitaminas lipossolúveis. Além disso, a presença de gordura na dieta estimula a ação da enzima administrada.

Em caso de carência de micronutrientes, orienta-se associá-los sob a forma de reposição junto às refeições.

Frente a uma resposta parcial ou inadequada, deve-se associar um bloqueador H2 antes do café da manhã e jantar ou um inibidor da bomba de prótons em jejum.

Caso o objetivo não seja atingido, pode-se acrescentar mais 25.000 unidades numa dose máxima de 75.000U por refeição.

O paciente não responsivo e com diarreia e/ou esteatorreia deve ser avaliado quanto a supercrescimento bacteriano ou enteroparasitoses, como giardíase ou strongiloidíase.

REFERÊNCIAS

1. Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv. Med. Sci.* 2011;56:1-5.
2. Gupte A, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014;30:500-505.
3. Lindquist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-7266.
4. Lindquist B, Dominguez-Muñoz JE, Luacis-Regueira M *et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2012;12:305-310.
5. Lóhr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. 2 ed. Bremen: UNI-MED Scienci. 2010:91.

Pergunta 14 - Como conduzir a terapêutica da insuficiência endócrina na pancreatite crônica?

Resposta

O diabetes *mellitus* decorrente da PC (tipo III-c), caracterizado pela redução da insulina, pela hipoglicagonemia e pela consequente labilidade do controle glicêmico, necessita de orientação dietética com aporte calórico de acordo com o IMC e índices glicêmicos de jejum e pós-prandiais.

A adaptação ao extrato enzimático prescrito deve ser observada, pois muitas formulações não apresentam biodisponibilidade enzimática adequada, seja por alte-

ração na conformação espacial da enzima pelo pH gástrico (formulações não protegidas contra a acidez gástrica) ou condicionadas em cápsulas de difícil degranulação, impossibilitando a adequada distribuição junto ao bolo alimentar.

Na PC, a necessidade de altas doses de insulina é incomum, por causa do déficit concomitante da secreção de glucagon e pela desnutrição.

A utilização de hipoglicemiantes orais é a opção inicial em determinados casos, seguida por insulino terapia monitorada por mensurações dos níveis glicêmicos nos períodos pré e pós-prandiais. Essas dosagens poderão auxiliar na posologia

adequada da insulina, evitando-se, assim, os frequentes casos de hipoglicemia, habitualmente mais graves do que os episódios de hiperglicemias moderadas. O diabetes tipo III-c raramente se complica com cetoacidose.

A raridade dos acidentes de cetoacidose pode estar ligada à diminuição paralela de glucagon, que exerce um papel importante no agravamento da cetoacidose do diabetes tipo I. Também não parece haver diferença significativa na necessidade de insulina entre os pacientes portadores de diabetes tipo I, II e III-c.

As complicações tardias do diabetes tipo III-c, sobretudo

aquelas relacionadas às microangiopatias, merecem atenção especial. Estudos sugerem que a microangiopatia diabética e suas complicações estão mais relacionadas aos desequilíbrios metabólicos do diabetes tipo III-c do que às desordens imunológicas ligadas ao DM tipo I.

A pancreatite autoimune necessita de tratamento específico com corticosteroides de excelente resposta em curto prazo. No entanto, trabalhos recentes têm mostrado ocorrência frequente de resistência à corticoterapia e, nesses casos, a terapia imunossupressora é uma opção.

REFERÊNCIAS

1. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann. Surg.* 1999;230:512-9.
2. Choudhuri G, Lakshmi CP, Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop. Gastroenterol.* Abr-jun 2009;30(2):71-5.
3. Maekawa N, Ohneda A, Kai Y, Saito Y, Koseki S. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1978;85:835-40.
4. Couet C, Genton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Saudax E *et al.* The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1985;8:323-8.
5. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Damkjaer NM, Worning H. The effect of insulin withdrawal on intermediary metabolism in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1991;124:510-5.
6. Levitt NS, Adams G, Salmon J, Marks IN, Musson G, Swanepoel C *et al.* The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM. *Diabetes Care.* 1995;18:971-4.
7. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119:1324-32.
8. Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified puestow procedure. *Ann. Surg.* 1993;217:458-66.
9. Silva L, Oliveira RB, Troncon LE, Foss MC, Souza CS, Gallo L Jr. Autonomic nervous function in alcohol-related chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:361-6.

Pergunta 15 - Como avaliar e tratar as complicações vasculares associadas à pancreatite crônica?

Resposta

As complicações vasculares da PC, apesar de incomuns, associam-se à elevada morbimortalidade, especialmente se não diagnosticadas precocemente e tratadas de modo adequado. Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes com PC, evoluindo com sangramento intracavitário e/ ou gastrointestinal. Tais complicações decorrem de lesões da vascularização pancreática ou peripancreática, podendo ser de origem arterial ou venosa.

O acometimento vascular de artérias próximas ao pâncreas – esplênica, hepática, gastroduodenal ou pancreaticoduodenal – pode levar à formação de lesão cística vascular denominada pseudoaneurisma.

A evolução do pseudoaneurisma é variável, podendo haver sangramento arterial para o interior do pseudocisto (aumento do volume do mesmo), para a cavidade peritoneal (hemoperitônio) ou sangramento para o interior do ducto pancreático (hemossuccus pancreaticus). Nesse último caso, o paciente pode apresentar-se clinicamente com quadro de hemorragia digestiva alta, que varia desde sangramento gastrointestinal intermitente até hemorragia maciça com colapso circulatório e óbito.

As complicações vasculares da pancreatite crônica associadas ao acometimento venoso, resultam de inflamação e trombose da veia esplênica – que apresenta anatomia vulnerável, por localizar-se próxima à borda ínfero-posterior do pâncreas – podendo desencadear hipertensão portal segmentar, seletiva ou esquerda, com conseqüente formação de varizes, predominantemente gástricas. Raramente há compressão ou obstrução portal.

A obstrução ou a trombose da veia esplênica pode advir de diversas causas, como edema pancreático, fibrose e pseudocisto pancreático, com estase venosa, lesão da íntima e hipercoagulabilidade.

Clinicamente, tais pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sangramento gastrointestinal de intensidade variável (sangue oculto, hematêmese, melena, hematoquezia ou anemia ferropriva).

Os métodos de avaliação por imagem – ultrassonografia abdominal com doppler, angiografia por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética e ecoendoscopia – são fundamentais para confirmar a suspeita clínica de complicação vascular em paciente com PC. Porém, a angiografia mesentérica permanece com papel expressivo nesse contexto clínico, pois, além de permitir o diagnóstico de tais complicações e localização da origem do sangramento, possibilita conduta terapêutica.

Em pacientes com sangramento proveniente de pseudoaneurisma, a embolização angiográfica está indicada, com o intuito

de promover hemostasia definitiva e/ou estabilização hemodinâmica. Quando do insucesso ou indisponibilidade do tratamento angiográfico, o tratamento cirúrgico deve ser feito, apesar de associar-se com alto índice de morbidade e mortalidade.

A esplenectomia é o procedimento cirúrgico mais eficaz em controlar, de forma permanente, o sangramento gastrointestinal por varizes nos pacientes com trombose de veia esplênica e hipertensão portal segmentar.

REFERÊNCIAS

1. Beattie GC, Hardman JG, Redhead D, Siriwardena AK. Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2003;185:96.
2. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behms KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann. Surg.* 2004;239:876.
3. Marshall GT, Howell DA, Hansen BL, Amberson SM, Abourjaily GS, Bradenberg CE. Multidisciplinary approach to pseudoaneurysms complicating pancreatic pseudocysts: impact of pretreatment diagnosis. *Arch. Surg.* 1996;131:278-83.
4. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas.* 2013;42:924.
5. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, Farnel MB. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2000;179(2):129-33.
6. Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. In: Beger HG, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P (eds.). *Chronic Pancreatitis*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 8-14.
7. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A *et al.* The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990;170:411.

Pergunta 16 - Como avaliar e tratar o pseudocisto pancreático?

Resposta

O pseudocisto pancreático pode ser definido como uma coleção organizada, rica em enzimas pancreáticas, que surge como consequência e permanece após um episódio de pancreatite aguda, ou após exacerbação de uma PC. Desenvolve-se quando o ducto pancreático principal ou um dos seus ramos se rompe, liberando secreção pancreática para o retroperitônio ou para os planos peritoniais peripancreáticos. Sua parede é formada por uma cápsula fibrosa, sem epitélio próprio.

A classificação revisada de Atlanta (2012) conceitua pseudocisto como uma coleção exclusivamente líquida e com parede fibrosa. As coleções com mais de quatro semanas de evolução, parede formada por tecido de granulação e conteúdo misto em seu interior secundárias à pancreatite aguda são, atualmente, caracterizadas como necrose organizada (*walled off necrosis WON*).

História e exame clínico de PC, associados com exame de ressonância magnética ou tomografia evidenciando alterações pancreáticas compatíveis (calcificações, ducto pancreático em rosário, atrofia parenquimatosa) e coleção peripancreática exclusivamente líquida com mais de quatro semanas de evolução, são os achados típicos de um pseudocisto.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: 1) coleções fluidas agudas peripancreáticas, 2) coleções necróticas agudas, 3) necrose organizada (*walled off necrosis WON*) e 4) neoplasias císticas do pâncreas.

A ressonância magnética é, hoje, o exame de primeira linha na identificação de um pseudocisto, uma vez que caracteriza melhor as diferenças entre pseudocistos e

necrose organizada, secundária aos processos agudos. Para o planejamento do tratamento, é importante ter informações detalhadas sobre o ducto pancreático, bem como as relações anatômicas do pseudocisto.

A CPRE deve ser indicada criteriosamente, devido a seu potencial de complicações, mas, dentre as modalidades de imagem, é a que melhor oferece visão anatômica e dinâmica do ducto pancreático. É importante para caracterizar a comunicação entre o pseudocisto e o ducto pancreático, e na suspeita de síndrome de desconexão distal.

A ecoendoscopia, além do estudo morfológico, permite obter material para análise bioquímica e citopatológica na dúvida diagnóstica.

O risco de complicações graves em pseudocistos assintomáticos tem sido referido como menor que 10%. Diferentemente da concepção anterior, em que pseudocistos maiores que 6cm e seis semanas de evolução sem regressão eram drenados, atualmente, considera-se que pseudocistos assintomáticos devem ser inicialmente observados. A drenagem percutânea só deve ser feita nos casos sintomáticos em que não há comunicação da coleção com o ducto pancreático e com janela segura de drenagem. A drenagem endoscópica é considerada a primeira escolha no tratamento de pseudocistos sintomáticos, estando a cirurgia indicada nos casos de insucesso ou impossibilidade do tratamento endoscópico. Estudo randomizado (Varadarajulu *et al.*, 2013) comprova essa afirmativa.

Quando indicado, o tratamento cirúrgico habitualmente é realizado por cistogastrotomia e cistojejunostomia em Y de Roux.

Na presença de síndrome de desconexão distal, o tratamento cirúrgico permanece como primeira opção.

REFERÊNCIAS

1. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A *et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* Nov 2010;42(Suppl. 6):S381-406.
2. Ge PS *et al.* Pancreatic Pseudocysts Advances in Endoscopic Management. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2015;45(1):9-27. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.003>>.
3. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Equal Efficacy of Endoscopic and Surgical Cystogastrotomy for Pancreatic Pseudocyst Drainage in a Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2013;145:583-590.
4. Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst. *Digestive Endoscopy.* 2016;28:83-91.

Pergunta 17 - Como avaliar e tratar o derrame pleural na pancreatite crônica?

Resposta

O derrame pleural é uma apresentação clínica que resulta do escoamento do suco pancreático para o espaço pleural secundário ao rompimento de ductos pancreáticos ou de um pseudocisto. Pode ser volumoso e dificultar a dinâmica respiratória, sendo uma complicação incomum. Se não tratada adequadamente associa-se a alta taxa de morbimortalidade.

É mais comum à esquerda e corresponde a um exsudato rico em amilase e lipase. Os pacientes, quando sintomáticos, apresentam-se mais comumente com tosse, dor torácica e dispneia. Em até um quarto dos pacientes, pode-se verificar a presença simultânea de ascite pancreática.

O diagnóstico depende de uma grande suspeição clínica, devendo ser considerado na vigência de derrame pleural sem etiologia definida. Pode ser confirmado por exames de imagem (RX e TC de tórax) e análise labo-

ratorial do líquido pleural, que demonstra alto conteúdo de amilase ($> 1.000\text{UI/L}$) e proteínas ($> 3\text{g/dL}$).

A TC e a RM com colangiorressonância são úteis na avaliação da morfologia pancreática, dilatação, estenose dos ductos, pseudocisto e fistula. A CPRE é indicada em casos de não identificação do trajeto fistuloso pelos exames anteriores ou quando a colocação de endopróteses torna-se necessária.

O tratamento inicial é conservador e consiste em repouso gastrointestinal com dieta oral zero, nutrição preferencialmente enteral elementar ou, eventualmente, parenteral total nos casos de desnutrição grave ou não funcionamento do trato gastrointestinal. Repetidas drenagens (toracocenteses) podem ser necessárias. A utilização de droga antissecretora (octreotida) permanece controversa. O tratamento endoscópico/cirúrgico tem indicação na falha da terapia conservadora, que deve durar até duas a três semanas. O tipo de intervenção depende da anatomia do ducto pancreático principal visto à CPRE.

REFERÊNCIAS

1. Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF, Ornellas AT, Martins Junior EV, Chebli LA, Felga GE, Pinto RJ. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case serie analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38:795-800.
2. Cunha JE, Machado M, Bacchella T *et al.* Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepatogastroenterology.* 1995;42:748-51.
3. Gomez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suárez I *et al.* Pancreatic ascites study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:568-77.
4. Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya RN. Internal pancreatic fistulas with pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions: recognition and management. *ANZ J. Surg.* 2001;71:221-225.
5. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ *et al.* Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology.* 1991;100:13-62.
6. Pai CG, Suvama D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. *J Gastroenterol Hepatol.* Jul 2009;24(7):1198-202.
7. Subrt Z, Ferko A, Papík Z, Vacek Z, Sedláček Z. A rare cause of mediastinal expansion with a massive pleural effusion. *Postgrad. Med. J.* 2005;81:18.

Pergunta 18 - Qual é a conduta atual para o tratamento da ascite pancreática na pancreatite crônica?

Resposta

Ascite pancreática é uma complicação pouco frequente na PC, associada a morbidade e mortalidade altas. É necessária grande suspeição clínica, porém o diagnóstico é fácil de realizar, pois as dosagens de amilase e proteína elevadas no fluido cavitário confirmam a hipótese diagnóstica. Atualmente, a dieta enteral é a mais importante conduta terapêutica clínica. A realização de um exame de imagem (CPRM, CPRE e TC) com a identificação do local de ruptura do ducto ou do pseudocisto determina o tipo de tratamento.

Frente à ruptura de ductos secundários ou quando não é identificado o ponto de ruptura, deve-se optar por um tratamento clínico conservador. Na falha do tratamento clínico, após três semanas, a terapia endoscópica é a conduta de escolha. Nas rupturas parciais do ducto principal, a papilotomia com colocação de prótese pancreática ou sonda nasopancreática está indicada; nos casos de ruptura total, o tratamento inicial deve ser cirúrgico. Quando há ruptura de um pseudocisto comunicante com o ducto pancreático, a drenagem endoscópica do ducto é a primeira opção.

REFERÊNCIAS

1. Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF, Ornellas AT, Martins Junior EV, Chebli LA, Felga GE, Pinto JR. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38:795-800.
2. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2012;36:284-291.
3. Nandasena, Wijerathne, De Silva. Fluctuating serum amylase levels in a patient with pancreatic ascites. *Ceylon Medical Journal.* 2015;60:161-162.
4. Varadarajulu S, Rana SS, Bhasin DK. Endoscopic Therapy for Pancreatic Duct Leaks and Disruptions. *Gastrointest. Endoscopy Clin. N. Am.* 2013;23:863-892.

Pergunta 19 - Qual é a conduta na obstrução biliar ou do trato gastrointestinal na pancreatite crônica?

Resposta

A incidência da obstrução das vias biliares em pacientes com PC varia de 4% a 30%. As manifestações clínicas, quando presentes, são variáveis e caracterizam-se por episódios de exacerbação e remissão. A principal queixa é a presença de icterícia intermitente ou contínua eventualmente acompanhada por episódios de colangite. Inicialmente, opta-se pelo tratamento conservador, pois a icterícia pode ser autolimitada pela diminuição do edema da região ou resolução de um pseudocisto cefálico. A descompressão da via biliar é indicada quando a icterícia persiste por mais de 30 dias ou na vigência de colangite.

A drenagem endoscópica constitui uma solução aceitável em curto e médio prazos, mas não deve ser recomendada como tratamento definitivo que é obtido com maior sucesso pela cirurgia; entretanto, pode ser a única opção de tratamento nos casos com hipertensão portal seletiva e com contra-indicação cirúrgica.

A experiência clínica tem demonstrado piores resultados do tratamento endoscópico nos pacientes com calcificação da porção cefálica do pâncreas. A cirurgia com anastomose coledocojejunal em Y de Roux

proporciona ótima drenagem biliar, sendo a melhor opção terapêutica em longo prazo. No entanto, a escolha do tipo de cirurgia baseia-se também na condição do paciente e na presença de outros fatores concomitantes, como obstrução duodenal e complicações pancreáticas que requeiram tratamento cirúrgico.

A obstrução duodenal é menos frequente que a da via biliar, ocorrendo em 0,5% a 13% dos pacientes internados. Pode se apresentar de forma transitória, mais comum, sendo causada pelo edema característico dos episódios de agudização e, mais raramente, como obstrução prolongada ou permanente, pela fibrose ou pseudocisto cefálicos. A obstrução duodenal na PC pode se resolver com tratamento conservador de modo semelhante à obstrução biliar.

Os pacientes que persistem com sintomas após três a quatro semanas ou que apresentam obstrução total do duodeno têm indicação de tratamento cirúrgico. Os raros casos de pacientes com obstrução duodenal persistente devem ser tratados por meio de gastroenteroanastomose, derivação ou drenagem de pseudocisto ou, mesmo, duodenopancreatectomia, dependendo da associação com outras lesões e com quadro de dor não responsiva ao tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007;9:421-8.
2. Cunha JE, Bacchella T, Mott C, Jukemura J *et al*. Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis. *International Surgery*. 1984;69:149-54.
3. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World Journal of Surgery*. 1990;14(1):59-69.
4. Huizinga WK, Baker LW. Surgical intervention for regional complications of chronic pancreatitis. *International Surgery*. 1993;78(4):315-9.
5. Stabile BE, Calabria R, Wilson SE, Passaro E Jr. Stricture of the common bile duct from chronic pancreatitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. 1987;165(2):121-6.
6. Taylor S, Adams D, Anderson M. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocalcific pancreatitis. *South. Med. J.* 1991;84:338-341.
7. Vjungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World Journal of Surgery*. 2003;27(11):1258-70.

Pergunta 20 - Qual é a definição, a classificação e as causas das fístulas pancreáticas?

Resposta

As fístulas pancreáticas são definidas como a ocorrência de um extravasamento de secreção pancreática exócrina, a partir de uma solução de continuidade do sistema ductal pancreático.

Podem ser divididas em fístulas internas (fluido pancreático drena para cavidade peritoneal, pleural ou para vísceras adjacentes) ou externas, com exteriorização cutânea da secreção pancreática. As externas ocorrem quase sempre em decorrência de uma manipulação direta do pâncreas, por procedimentos propeidêuticos ou terapêuticos.

As principais caracterizações de fístulas externas atualmente empregadas são a do International Study Group for Pancreatic Fistulae (ISGPF, 2005), em que qualquer volume drenado a partir do terceiro dia, com amilase superior a três vezes o nível sérico é considerado fístula, e a de Sarr (2007), que conceitua fístula pancreática como a drenagem superior a 30ml, após o quinto dia, com amilase superior a cinco vezes o valor de referência para o nível sérico desta, embora não exista consenso sobre o assunto.

As fístulas pancreáticas são classicamente divididas em grau A (tratada conservadoramente), grau B (necessita procedimentos intervencionistas) e grau C (necessita reoperações

em caráter de urgência). A ocorrência de fístulas de grau C se associa, frequentemente, a outros eventos abdominais (sepse, sangramento ou perfuração de vísceras ocas), sendo diretamente responsável por um aumento na mortalidade desses pacientes. Existe, atualmente, uma tendência a substituir a atual classificação do grau das fístulas pelos critérios de Dindo-Clavien, que relacionam aspectos clínicos da evolução do paciente à necessidade de intervenções em cada caso. O tratamento das fístulas pancreático-cutâneas é, em geral, conservador. Fístulas direcionadas, não associadas a fatores obstrutivos, tendem a evoluir bem,

com fechamento espontâneo, na maioria dos casos. O emprego de antibióticos pode ser necessário. Coleções localizadas podem ser drenadas, preferencialmente por via percutânea. No entanto, a drenagem pode ser guiada por ecoendoscopia nos casos em que uma janela adequada não possa ser obtida. É importante obter uma drenagem ampla, independente da via de acesso escolhida. Intervenções cirúrgicas (abertas ou laparoscópicas) podem ser necessárias em situações especiais, por sepse, hemorragia ou perfuração visceral, estando sempre associadas a um aumento significativo da mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Barreto G, D'Souza MA, Shukla PJ *et al.* The gray zone between post pancreaticoduodenectomy collections and pancreatic fistula. *Pancreas*. 2008;37(4):422-5.
2. Bassi C, Dervenis C, Buttinini G *et al.* Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13.
3. Buchler M, Friess H, Klempa I *et al.* Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am. J. Surg.* 1992;163:125-30.
4. Heintges T, Luthen R, Niederau C. Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin and its analogues. *Digestion*. 1994;55(Suppl. 1):1-9.
5. Klempa I, Schwedes U, Usadel KH. Verhütung von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Duodenopancreatektomie durch Somatostatin. *Chirurg*. 1979;50:427-31.
6. Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986;21(Suppl. 119):65-72.
7. Parr ZE, Sutherland FR, Bathe OF *et al.* Pancreatic fistulae: are we making progress? *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2008;15(6):563-9.
8. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M *et al.* Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. *Br. J. Surg.* 1994;81:265-9.
9. Reichlin S. Somatostatin (two parts). *N. Engl. J. Med.* 1983;309:1495-501;1556-63.
10. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S *et al.* Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1.507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11(11):1451-8.
11. Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B *et al.* Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979;48:50-3.
12. Strasberg SM, Linehan DC, Clavien PA *et al.* Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery*. 2007;141(4):420-6.

Pergunta 21 - Qual é a conduta na necrose da pancreatite crônica?

Resposta

Necrose pancreática é definida como presença de parênquima não viável detectável pela TC ou RM com contraste. Não é uma complicação comum na PC, apresentando-se em, aproximadamente, 10% dos casos, de forma localizada e em qualquer estágio da doença, mas sempre em episódio de agudização.

Existem, ao menos, dois mecanismos de necrose pancreática na PC: ativação intrapancreática de enzimas e obstrução dos ductos pancreáticos, levando à elevação da pressão intraductal, redução do fluxo sanguíneo, isquemia e necrose. As necroses na PC determinam uma série de complicações. Nas

situações de necrose focal, seguida de fibrose acometendo o ducto pancreático principal, pode-se seguir dilatação ductal, hipertensão intraparenquimatosa, que pode resultar em novos focos de necrose pelos mecanismos anteriormente assinalados ou então uma progressiva atrofia e disfunção do órgão. Em algumas situações, a necrose pode evoluir para pseudocistos pancreáticos de dimensões variáveis e com complicações diversas anteriormente citadas.

Embora menos comum do que na pancreatite aguda, esse tecido inviável pode infectar-se (necrose infectada) ou organizar-se e também se infectar. Ambos os casos merecem drenagem preferencialmente por procedimento endoscópico ou radiológico e, eventualmente, cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Bernardino AL, Guarita DR, Mott CB, Pedrosa MR, Machado MC, Laudanna AA, Tani CM, Almeida FL, Zatz M. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. *JOP. Set* 2003;4(5):169-77.
2. Blasbalg R, Baroni RH, Costa DN, Machado MC. MRI features of groove pancreatitis. *Am. J. Roentgenol.* Jul 2007;189(1):73-80.
3. Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Machado MC. Management of pancreatic pseudocysts in chronic alcoholic pancreatitis with duct dilatation. *Int. Surg.* Jan-mar 1985;70(1):53-6.
4. Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Jukemura J, Abdo EE, Machado MC. Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis. *Int. Surg.* Abr-jun 1984;69(2):149-54.
5. Cunha RM, Mott CB, Guarita DR, Pedrosa MR, Jukemura J, Bacchella T, Cunha JE, Machado MC, Laudanna AA. Complications of chronic pancreatitis in São Paulo (Brazil). *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo.* Nov-dez 1997;52(6):306-15.
6. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Duarte I, Bettarello A. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* Ago 1984;29(8):709-13.
7. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Penteadó S, Jukemura J, Abdo EE, Montagnini AL. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy associated with longitudinal pancreatojejunostomy for treatment of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* Jan-fev 2003;50(49):267-8.
8. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Penteadó S, Jukemura J, Mott CB, Pinotti HW. Surgical treatment of ascites and pleural effusion in patients with chronic pancreatitis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo.* Set-out 1989;44(5):237-43.

Pancreatite crônica - Definição e Classificação

DULCE REIS GUARITA,¹ CARLOS DE BARROS MOTT²

As pancreatites crônicas (PC) caracterizam-se, do ponto de vista anatomopatológico, pela esclerose mutilante do parênquima glandular, inicialmente focal e, a seguir, difusa por todo o pâncreas.¹ Do ponto de vista evolutivo, geralmente há persistência das lesões, mesmo com a retirada do fator causal, determinando alterações pancreáticas residuais anatômicas e funcionais^{2,3}. As classificações mais comumente utilizadas para as PC são a de Marselha-Roma⁴ (Quadro 1), a TIGAR-O¹ (Quadro 2) e a M-ANNHEIM⁵ (Quadro 3).

No Brasil, habitualmente, a classificação de Marselha-Roma é a mais utilizada. Baseia-se na etiopatogenia da doença, sendo a forma calcificante a mais frequente e o álcool, o agente etiológico mais comum. Apesar de sua apresentação clínica poder ser como a das pancreatites crônicas, a forma obstrutiva, uma vez tratada, pode envolver e não desenvolver fibrose; dentre as inflamatórias, a pancreatite autoimune pode ter regressão de suas lesões histológicas com o tratamento corticoterápico.

Quadro 1. Marselha-Roma, 1988
Calcificante <ul style="list-style-type: none">• <i>Alcoolismo crônico</i>• <i>Tropical</i>• <i>Hereditária (CFTR, PRSS1, SPINK1, etc)</i>• <i>Hipercalcemia</i>• <i>Idiopática</i>
Obstrutiva <ul style="list-style-type: none">• <i>Obstrução benigna do ducto pancreático</i>• <i>Estenose pós-pancreatite aguda</i>• <i>Estenose traumática</i>• <i>Estenose do esfíncter de Oddi</i>• <i>Disfunção do esfíncter de Oddi</i>• <i>Pâncreas divisum</i>• <i>Obstrução periampular (divertículo e cisto de parede duodenal)</i>• <i>Obstrução maligna de ducto pancreático, adenocarcinoma de pâncreas, papila e duodeno</i>
Inflamatória <ul style="list-style-type: none">• <i>Autoimune</i>• <i>Idiopática senil</i>

Fonte: Sarles H et al.1989⁴

Outras condições que acometem secundariamente o pâncreas (tuberculose, sífilis, actinomicose, esquistossomose, hidatidose, hiperlipoproteinemia familiar, etc.) não devem ser classificadas entre as PC.

Quadro 2. TIGAR-O, 2001
Tóxico-metabólica <ul style="list-style-type: none">• <i>Álcool</i>• <i>Tabaco</i>• <i>Hipercalcemia (hiperparatireoidismo)</i>• <i>Hipertrigliceridemia</i>• <i>Insuficiência renal crônica</i>• <i>Medicações</i>• <i>Toxinas</i>
Idiopática <ul style="list-style-type: none">• <i>Início precoce</i>• <i>Início tardio</i>
Tropical <ul style="list-style-type: none">• <i>Outras</i>
Genéticas <ul style="list-style-type: none">• <i>Mutações dos genes CFTR, SPINK1 e PRSSI</i>• <i>Deficiência de alfa-1-antitripsina</i>
Autoimune <ul style="list-style-type: none">• <i>PC isolada</i>• <i>PC sindrômica (associação com Sjögren, colangite esclerosante primária, etc.)</i>
Recorrente <ul style="list-style-type: none">• <i>Pós-pancreatite necrosante</i>• <i>Pancreatite aguda recorrente</i>• <i>Doenças vasculares/isquêmicas</i>• <i>Pós-radioterapia</i>
Obstrutiva <ul style="list-style-type: none">• <i>Pâncreas divisum</i><ul style="list-style-type: none">- <i>Neoplasia mucinosa intraductal (IPMN)</i>• <i>Disfunção do esfíncter de Oddi</i>• <i>Cistos periampulares do duodeno</i>• <i>Estenose ductal pancreática</i>• <i>Obstrução ductal maligna/ traumática</i>

Fonte: Etamad B&Whitcomb DC, 2001¹

1. Professora Livre-Docente em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Membro da American Gastroenterological Association. 2. Professor Livre-Docente em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Quadro 3. M-ANNHEIM

Fatores de Risco

- Álcool
- Tabaco
- Fatores nutricionais
- Fatores hereditários
- Fatores relacionados ao ducto eferente
- Fatores imunológicos
- Miscelânea e Fatores metabólicos raros

Estágios clínicos

- Pancreatite crônica assintomática
- Pancreatite crônica sintomática

Gravidade

- Índice de gravidade (A,B,C,D,E)
- Nível de gravidade (pequeno, aumentado, avançado, intenso, exacerbado)
- Pontuação

Fonte: Adaptado de Schneider A et al.,2007⁵

Quadro 4. Pancreatite Crônica-Classificação

Pancreatite Crônica Calcificante

- Álcool
- Hereditária
- Metabólica
- Nutricional
- Idiopática

Pancreatite Crônica Obstrutiva

- Pâncreas divisum
- Estenose ducto pancreático principal
- Estenose papila
- Tumores pâncreas e vias biliares

Autoimune

- PC isolada
- PC sindrômica (associação com Sjögren, colangite esclerosante primária)

Fonte: Adaptado de Sarles et al., 1989⁴ e Etemad & Whitcomb, 2001¹

As pancreatites crônicas por alterações genéticas (mutação do CFTR para fibrose cística, PRSS1 para pancreatite hereditária e SPINK1 como “facilitador” para o aparecimento das pancreatites crônicas, além de vários outros genes envolvidos) devem fazer parte da classificação a ser utilizada. Em conclusão, não há, no presente momento, especialmente face ao avanço do conhecimento sobre as PC, uma classificação ideal para as mesmas, sendo que a literatura cita especialmente as propostas TIGAR-O e M-ANNHEIM.

A utilização de uma classificação própria (Quadro 4), adaptada às características das pancreatites crônicas em nosso meio, obtida a partir da Classificação de Marselha-Roma⁴ e modificada por sugestões contidas em outras classificações¹, além das ressalvas aqui mencionadas, nos parece adequada até que uma nova e melhor proposta surja na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronicpancreatitis: diagnosis, classification and new geneticdevelopments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
2. Guarita DR, Felga GEG, Marzinotto M, Teixeira ACS, Pedrosa MRA, Mott CB. Doenças Pancreáticas. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, eds. *Clínica Médica*. 2ªed.São Paulo, Editora Manole. 2016, p.136-150.
3. Mott CB, Guarita DR, Pedrosa MRA. Pancreatite Crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V, eds. *Tratado de clínica médica*. 2ªed. São Paulo: Roca; 2009. p.1060-1063.
4. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Noronha M, Scuro LA. The pancreatitisclassificationof Marseille-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol*.1989;24:641-2
5. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42:101-19

Epidemiologia da pancreatite crônica

MARIANGES ZADROZNY GOUVÊA DA COSTA,¹ PAULO BRANT²

Estudos populacionais abordando a epidemiologia da pancreatite crônica são pouco frequentes e as informações a respeito da incidência e da prevalência da patologia são, na maioria das vezes, procedentes dos Estados Unidos, da Europa e do Japão.

No Brasil, um levantamento a respeito da frequência de interações por PC no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período entre 1975 e 1995, encontrou um total de 0,49%.

1. Médica Assistente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Mestre e Membro do Grupo de Pâncreas do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Professor de Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo.

Tabela 1 - Incidência e prevalência da PC

Referência	Incidência por mil habitantes	Prevalência por mil habitantes	Período	País
Andersen et al., 1982.	6,9 10		1970-1975 1975-1979	Dinamarca
Dzieniszewski, et al., 1990.	5	17	1982-1987	Polônia
Johnson e Hosking, 1991	4,3 (M) / 2,1 (F)		1960-1964	Inglaterra
Jaakkola e Nordback, 1993	13,4		1989	Finlândia
Dite, 2001	7,9		1999	República Tcheca e Eslováquia
Lankish et al., 2002	6,4		1988-1995	Alemanha
Levy et al., 2006	7,7	26,4	2003	França
Hirota et al., 2007	11,9	36,9	2007	Japão
Wang et al., 2009		3,08 13,52	1996 2003	China
Yadav et al., 2011	4,05	41,76	1997-2006	EUA
Garg e Tandon, 2004	114-200			Índia

Podem ser observadas diferenças de acordo com a região geográfica e com a época de realização da pesquisa, o que poderia ser explicado pela variabilidade na frequência das causas da doença, pela origem étnica ou pela exposição desigual a fatores de risco ambientais.

No entanto, comparações são difíceis, pois classificações e critérios diagnósticos variaram e, com o passar do tempo, os métodos diagnósticos se tornaram mais sensíveis, sugerindo que as diferenças podem não refletir mudanças reais na incidência da doença.

REFERÊNCIAS

1. Copenhagen pancreatitis study. An interim report from a prospective epidemiological multicentre study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981; 16(2): 305-12.
2. Domínguez-Muñoz E et al. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2014; 106 (4): 239-45.
3. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19(9): 998-1004.
4. Hirota M et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatol.* 2012; 12(2): 79-84.
5. Lévy P et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006; 30(6-7): 838-44.
6. Lin Y et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 2000; 35(2): 136-41.
7. Yadav D et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2192-9.

Etiologias

JULIO MARIA FONSECA CHEBLI¹, GUILHERME EDUARDO GONÇALVES FELGA²

As pancreatites crônicas (PC) são afecções caracterizadas por processo inflamatório pancreático crônico que conduz à substituição progressiva do parênquima pancreático normal, exócrino e endócrino, por tecido fibrótico, levando a alterações morfológicas, como estenoses e

irregularidades nos ductos pancreáticos e calcificações parenquimatosas, e manifestações clínicas prototípicas.

Com relação às suas etiologias, as PC podem ser divididas em três grupos principais: alcoólica, idiopática e outras.

1. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais, Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia e Pesquisador pelo CNPq. 2. Médico do Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo - SP.

Nos países ocidentais, o álcool é o fator etiológico responsável por 70% a 80% dos casos¹⁻⁶. Alguns estudos epidemiológicos exemplificam as diferenças. Na Austrália, 95% dos casos se devem ao álcool, enquanto na Coreia e Japão estas porcentagens são de 64% e 54%, respectivamente. Na China e Índia, a pancreatite idiopática ou tropical foi responsável por 70% dos casos⁷⁻⁸.

No Brasil, entre 545 pacientes investigados prospectivamente por Mott e Guarita⁹, 509 (93,4%) referiram alcoolismo crônico progressivo, sendo raras outras causas para a doença. Tais dados são corroborados por outros autores brasileiros em Belo Horizonte e Goiânia, e esta prevalência é significativamente maior do que aquela observada em casuísticas de outros países. O padrão de consumo alcoólico destes pacientes encontra-se disposto na tabela 1.

Analisando-se estes dados, observa-se que os portadores de PC alcoólica iniciam o consumo de álcool em torno dos 20 anos de idade, permanecendo assintomáticos, em média, por 15 anos. A quantidade média diária de etanol consumida é elevada, correspondendo, aproximadamente, a uma garrafa de aguardente diária, de modo regular, durante 20 anos.

A PC alcoólica é altamente prevalente no Brasil, atribuindo-se esta frequência ao elevado teor alcoólico existente na bebida mais consumida, a aguardente de cana, e seu baixo custo. Sabe-se hoje que qualquer tipo de bebida alcoólica, fermentada ou destilada, pode levar à lesão pancreática crônica, desde que a quantidade de etanol consumida em determinado espaço de tempo supere a dose considerada crítica para que o pâncreas seja cronicamente comprometido (do ponto de vista epidemiológico, em torno de 80 e 100 ml. de etanol puro diário, respectivamente para o sexo feminino e para o masculino, por um período superior a cinco anos). Interessantemente, somente 5% a 15% dos alcoolistas desenvolvem doença pancreática. Possivelmente, isto se deve à associação de outros fatores, como predisposição genética e influências ambientais, como a dieta e o tabaco.

O tabagismo e fatores dietéticos podem contribuir para um risco aumentado de desenvolvimento de PC por álcool. Embora as grandes casuísticas possuam vieses que tornam difícil a interpretação dos dados, trabalhos recentes sugerem que o tabagismo seja um fator de risco independente para a ocorrência da PC alcoólica e idiopática, e que o mesmo acelera a progressão da doença nos indivíduos afetados, inclusive do aparecimento de calcificações pancreáticas^{10,11}. O risco de PC aumenta proporcionalmente com a quantidade crescente cumulativa do consumo de tabaco. Além disso, o tabagismo associa-se com o início mais precoce de PC alcoólica e aumenta sobremaneira o risco de câncer em pacientes com PC hereditária. Finalmente, embora o papel do tabaco em causar

PC na ausência de alcoolismo seja fortemente suspeito, estudos adicionais são necessários para que esta possibilidade seja conclusivamente provada. Dietas ricas em proteínas e gorduras podem exacerbar o curso das pancreatites crônicas, enquanto a ingestão de substâncias antioxidantes na dieta, como a vitamina E, parece reduzir o efeito do álcool¹².

Cerca de 20% dos casos de PC se devem à PC idiopática, enquanto os 10% restantes decorrem de outras etiologias, entre as quais se incluem o hiperparatireoidismo, obstruções ductais, pâncreas *divisum*, pancreatite autoimune e doenças hereditárias.

Tabela 1 – Características do consumo alcoólico observado em 509 portadores de PC, investigados no Grupo de Pâncreas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo⁹

Características do consumo alcoólico	
Idade do início da ingestão (anos)	19,5 ± 6,5
Idade do início dos sintomas (anos)	34,9 ± 9,8
Consumo alcoólico (gramas de etanol/dia)	358,6 ± 282,0
Tempo de consumo (anos)	19,8 ± 8,8
Tipos de bebidas: Destiladas	504 (99,2%)
Fermentadas	5 (0,98 %)

Em virtude dos avanços acerca do conhecimento sobre a etiopatogênese das pancreatites, uma nova sistematização foi proposta em 2001 (tabela 2) e cunhada de sistema de classificação TIGAR-O, no qual os fatores de risco para o desenvolvimento das PC são divididos em seis grandes categorias: tóxico-metabólicos (T), idiopáticos (I), genéticos (G), autoimune (A), pancreatite crônica pós-pancreatite aguda grave recorrente (R) e obstrutiva (O)¹³. Mais recentemente, o sistema de classificação M-ANNHEIM foi proposto, permitindo a classificação segundo etiologia, estágio evolutivo e gravidade da doença. Baseia-se no conceito de que as PC se devem à interação de múltiplos (M) fatores de risco: consumo de álcool (A), consumo de nicotina (N), fatores nutricionais (N), fatores hereditários (H), fatores morfológicos relacionados aos ductos pancreáticos eferentes (E), fatores imunológicos (I) e fatores metabólicos diversos (M)¹⁴.

A evolução dos conhecimentos de biologia molecular permitiu o reconhecimento de mutações genéticas nos genes CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type 1*) e PRSS1 (*cationic trypsinogen*) em pacientes com pancreatite crônica idiopática ou naqueles com agregação familiar dos casos.¹⁵ O reconhecimento das mesmas é importante, sobretudo pelo risco progressivo de desenvolvimento do câncer de pâncreas entre os indivíduos com pancreatite hereditária.

A pancreatite crônica hereditária apresenta-se como uma síndrome de pancreatite aguda recorrente, geralmente levando à pancreatite crônica, com menção familiar de casos e ausência de fatores etiológicos evidentes para a doença.

Tabela 2 – Sistema de classificação TIGAR-O

Tóxico-metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Álcool</i> • <i>Tabaco</i> • <i>Hipercalcemia (hiperparatireoidismo)</i> • <i>Hipertrigliceridemia</i> • <i>Insuficiência renal crônica</i> • <i>Medicações</i> • <i>Toxinas</i>
Idiopáticos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Início precoce</i> • <i>Início tardio</i> • <i>Pancreatite crônica tropical</i> • <i>Outras</i>
Genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mutações do genes CFTR, SPINK e PRSS1</i>
Autoimune	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pancreatite crônica autoimune isolada</i> • <i>Pancreatite crônica autoimune sindrômica</i>
Pancreatite crônica pós-pancreatite aguda grave recorrente	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pós-necrótica</i> • <i>Pancreatite aguda recorrente</i> • <i>Doenças vasculares/isquêmicas</i> • <i>Pós-radioterapia</i>
Obstrutivo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pâncreas divisum</i> • <i>Disfunção do esfíncter de Oddi</i> • <i>Obstruções ductais malignas</i> • <i>Cistos periampulares de duodeno</i> • <i>Estenoses ductais pancreáticas traumáticas</i>

sintomatologia surge precocemente e a gravidade dos surtos de pancreatite é variável, mas os casos graves estão sujeitos às mesmas complicações habitualmente observadas nas demais formas de pancreatite. Por seu início precoce, a ocorrência de insuficiência pancreática exócrina ou endócrina é comum com o passar do tempo. A sua principal causa é a mutação R117H do gene do tripsinogênio catiônico (PRSS1).^{16,17} O reconhecimento desta etiologia é importantíssimo, pois estes pacientes possuem elevado risco de câncer de pâncreas após 30 a 40 anos da instalação da doença.

Portadores de desnutrição proteica grave podem apresentar lesões compatíveis com o diagnóstico de PC, embora o mecanismo exato para sua ocorrência seja pouco conhecido. Esta forma da doença é mais observada em países pobres de regiões tropicais, sobretudo na África e na Ásia tropical, havendo particular concentração na Índia. No Brasil, há relatos de casos em Belo Horizonte e no Nordeste, mas os mesmos são raros em São Paulo e no Sul do país.^{18,19}

A prevalência da pancreatite crônica idiopática é variável de acordo com a população estudada, variando de 4 e 40%. No Brasil, devido à esmagadora prevalência da pancreatite alcoólica, esta forma de pancreatite responde por cerca de 10% dos casos²⁰. Do ponto de vista clínico, a doença possui apresentação bimodal, com o primeiro pico de incidência por volta de 25 anos e o segundo por volta de 60 anos, caracterizando-se por episódios de dor recorrente e, em fases mais tardias, associando-se à má absorção e ao diabetes *mellitus*.

A pancreatite crônica autoimune é caracterizada por icterícia obstrutiva, massa inflamatória pancreática e irregularidades ductais nos exames de imagem, associadas à presença de hipergamaglobulinemia (particularmente, à custa da fração IgG4 a qual é um dos marcadores para o diagnóstico desta afecção) e, em geral, autoanticorpos²¹. O principal diagnóstico diferencial nesta situação é com as neoplasias sólidas pancreáticas. A boa resposta destes pacientes à corticoterapia favorece a ideia de uma etiologia inflamatória e é comum a associação com outras doenças autoimunes, como a cirrose biliar primária, a síndrome de Sjögren e a colangite esclerosante. Esta afecção predomina no sexo masculino e manifesta-se, predominantemente, nas 6ª ou 7ª décadas de vida, principalmente com icterícia indolor (70% a 80%), dor abdominal leve (35%) ou aparecimento de massa pancreática (10%), especialmente na cabeça pancreática.

Os critérios denominados HISORt, elaborados pelo grupo da Mayo Clinic, permitem o diagnóstico desta condição de forma menos rígida, o qual pode ser feito de três maneiras: histologia, imagem e sorologia ou sorologia adicionada a outro envolvimento orgânico e resposta à terapia com corticosteroide (tabela 3)²².

Tabela 3 - Critérios HISORt para o diagnóstico de pancreatite autoimune²²

Histologia	<p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado linfoplasmocítico periductal com flebite obliterante e fibrose estoriforme • Infiltrado linfoplasmocítico com fibrose estoriforme e plasmócitos IgG4-positivos abundantes (>10/campo em grande aumento)
Imagem	<p>Típicos: glândula difusamente aumentada com realce tardio do contorno, ducto pancreático difusamente irregular e atenuado</p> <p>Outros: massa pancreática ou aumento focal, estreitamento focal do ducto pancreático, atrofia pancreática, calcificação, ou pancreatite</p>
Sorologia	Nível sérico de IgG4 elevado
Envolvimento de outros órgãos	Estenoses biliares intra-hepáticas ou hilares, estenose do ducto biliar distal (intrapaneático), envolvimento de glândula parótida ou lacrimal, linfadenopatia mediastinais, fibrose retroperitoneal
Resposta à terapia com glicorticoides	Resolução ou melhora marcante das manifestações pancreáticas ou extrapancreáticas
Grupos diagnósticos	<p>Grupo A: histologia pancreática diagnóstica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amostra demonstrando o espectro completo de PELP ou ≥ 10 células/campo em grande aumento IgG4-positivas <p>Grupo B: imagem e sorologia típicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • TC ou RMN exibindo pâncreas difusamente aumentado com realce tardio do seu contorno • Pancreatograma mostrando ducto pancreático difusamente irregular • Nível sérico elevado de IgG4 <p>Grupo C: resposta aos glicorticoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doença pancreática inexplicada depois de análise diagnóstica negativa para outras causas e • Nível sérico elevado de IgG4 ou envolvimento de outros órgãos confirmado pela presença de células IgG4-positivas abundantes • Resolução ou melhora marcante nas manifestações pancreáticas ou extrapancreáticas com a terapia de glicorticoide

A sua fisiopatologia é pouco conhecida, mas supõe-se que seja uma forma de doença sistêmica que curse com inflamação e fibrose do pâncreas e de outras glândulas exócrinas, como, por exemplo, as salivares. Associa-se a uma resposta imune predominantemente Th1, de modo semelhante à síndrome de Sjögren e à colangite esclerosante, e ao haplótipo de HLA DRB1*0405-DQB1*0401²³. Pode apresentar-se sob duas formas. A pancreatite autoimune tipo 1, conhecida como pancreatite esclerosante linfoplasmocítica, que representa a manifestação da síndrome sistêmica relacionada à presença de altos níveis de IgG4, e a pancreatite autoimune tipo 2, conhecida como pancreatite idiopática ductocêntrica, cuja etiologia é desconhecida. Histologicamente, ambas as formas apresentam um denso infiltrado linfoplasmocítico e o acometimento ductal. É característica a boa resposta aos corticoides sistêmicos bem como à terapia imunomoduladora com azatioprina, 6-mercaptopurina, micofenolato ou, eventualmente, rituximabe^{24, 25}.

Qualquer situação que resulte em dificuldade de drenagem da secreção pancreática para o duodeno pode provocar uma pancreatite crônica. As principais causas são as estenoses cicatriciais, estenoses congênitas, estenoses traumáticas ou cirúrgicas do ducto pancreático principal, inflamações da papila duodenal, pâncreas *divisum*, más formações da junção biliopancreática e neoplasias intraductais mucinosas. Todas estas situações são, em geral, prontamente identificadas pela colangiopancreatografia por ressonância magnética e, menos frequentemente, pelo ultrassom endoscópico e pela colangiopancreatografia endoscópica. Esta última deve ser reservada para os casos em que se contempla terapêutica endoscópica concomitante.

REFERÊNCIAS

1. Forsmark C. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. London: WB Saunders, 2002: 943-69.
2. Schenker S, Montalvo R. Alcohol and the pancreas. *Recent Dev Alcohol* 1998;14:41-65.
3. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol induced pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:286-90.
4. Go V, Everhart J. Pancreatitis. In: Everhart JE, ed. Digestive Diseases in the United States: Epidemiology and Impact. NIH publication no. 94-1447. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994: 693-712.
5. Singer MV. Effect of ethanol and alcoholic beverages on the gastrointestinal tract in humans. *Rom J Gastroenterol* 2002; 11:197-204.
6. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2002;20:32-7.
7. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:998-1004.
8. Ryu JK, Lee JK, Kim YT et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Digestion* 2005;72:207-11.
9. Mott CB, Guarita DR. Pancreatite Crônica. In Mincis M eds. Gastroenterologia e Hepatologia. Diagnóstico e Tratamento. São Paulo, Lemos Editorial, 2002: 521-553.
10. Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N. Smoking, coffee, and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:731-8.

11. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Mullhaupt B et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54:510-14.
12. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2622-7.
13. Etemad B & Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
14. Schneider A, Lohr JM & Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 101-119.
15. Whitcomb, DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 2004;53:1710-1717.
16. Whitcomb, DC, Gorry, MC, Preston, RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996;14:141-145.
17. Whitcomb, DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-322.
18. Dani R, Mott CB, Guarita DR, Nogueira, CED. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: A tale of two cities. *Pancreas* 1990; 5: 474-478.
19. Mott CB, Guarita DR. Pancreatite Crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V, eds. *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo, Editora Roca. 2006, p.1148-1161.
20. Guarita DR, Felga GEG, Pedrosa MRA, Mott CB. Doenças pancreáticas. In: Milton de Arruda Martins; Flair José Carrilho; Venâncio Avancini Ferreira Alves; Euclides Ayres de Castilho; Giovanni Guido Cerri; Chao Lung Wen. (Org.). *Clínica Médica*. 1 ed. São Paulo: Editora Manole, 2009, v. 4, p. 132-149.
21. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41:626-631.
22. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1010-1016.
23. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122(5):1264-9.
24. Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013;62:1373-1380.
25. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013;62:1771-1776.

Diagnóstico clínico da pancreatite crônica

DULCE REIS GUARITA¹, MARTHA REGINA ARCON PEDROSO²

A pancreatite crônica (PC) incide predominantemente em pacientes do sexo masculino, com ingestão alcoólica elevada, por tempo prolongado.

Tabela 1. Manifestações observadas em pacientes portadores de pancreatite crônica, investigados no Grupo de Pâncreas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Dor	92,2%
Emagrecimento	91,5%
Má absorção	33,9%
Diabete	46,2%
Icterícia	24,6%
Pseudocistos	35,9%
Derrames cavitários	13,3%
Hemorragia digestiva	2,3%
Necrose	4,7%
Abscesso	3,6%
Fístulas	1,1%

As principais manifestações observadas nestes doentes são habitualmente características, sem grandes variações de um caso a outro (tabela 1).

A dor é o sintoma mais comum e é, em geral, a primeira exteriorização clínica da doença; pode ocorrer em surtos (Tipo A) ou contínua (Tipo B) e deve ser avaliada por escala visual analógica (EVA). Relaciona-se à hipertensão ductal provocada pelas rolhas proteicas depositadas, tanto nos ductos pancreáticos secundários, quanto no ducto pancreático principal; além disso, a inflamação perineural intra e peripancreática também contribuiriam para a intensidade algica.

As crises dolorosas são comumente recorrentes, intensas, localizadas no andar superior do abdômen, com duração de um a sete dias (Tipo A); os períodos de acalmia variam de meses a anos e os episódios são desencadeados, quase sempre, pelo abuso alcoólico e/ou por alimentação gordurosa. O paciente relata como fator de melhora para o quadro doloroso a adoção da posição em prece maometana. Há evidências de comprometimento em todos os níveis do sistema nervoso, central e periférico, nos portadores de pancreatite crônica com dor e

1. Professora Livre-Docente em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Membro da American Gastroenterological Association. 2. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Membro do Grupo de Pâncreas do Serviço de Gastroenterologia da Divisão de Clínica Médica II do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

as mesmas alterações neuronais ocorrem tanto nestes pacientes, quanto naqueles com carcinoma de pâncreas. Face à existência deste comprometimento que vai além da glândula pancreática, pacientes submetidos a derivações ou, mesmo, a ressecções pancreáticas podem ter dor, há má resposta a bloqueios celíacos, há alterações eletroencefalográficas e os doentes podem responder à pré-gabalina.

A redução do peso corpóreo é notada em quase todos os pacientes, pois os mesmos não se alimentam durante as crises de dor e não voltam a se alimentar como antes, pois logo correlacionam à intensa cólica abdominal com a utilização de álcool e/ou alimentos, especialmente gordurosos. Com o avançar da fibrose pancreática surgem a esteatorreia e o diabetes, que trarão ainda maior perda de peso.

A má absorção se manifesta pela presença de gordura nas fezes (esteatorreia) em níveis acima de 6g/dia; para que possa ser detectada, há necessidade de comprometimento de mais de 75% do parênquima pancreático exócrino por fibrose, tratando-se, portanto, de uma manifestação tardia da pancreatite crônica. No entanto, a avaliação nutricional destes pacientes demonstra a presença precoce de desnutrição, muito antes do surgimento de esteatorreia. O diabetes surge quando o parênquima pancreático endócrino é substituído por fibrose; em geral, as ilhotas de Langerhans são mais resistentes ao avanço da doença, exceto se há antecedentes familiares de diabetes. Uma vez instalada a lesão, o paciente pode ter as mesmas complicações de qualquer outro paciente diabético, como polineuropatias, lesões oculares, impotência sexual etc.

As complicações clínicas das pancreatites crônicas podem surgir em qualquer fase da doença, porém são mais frequentes no início da mesma, quando ainda há parênquima pancreático funcional. Podem ser locais ou sistêmicas e a sua incidência é elevada entre nós, sobretudo quando comparada às casuísticas de outros países. A icterícia, clínica e/ou laboratorial, observada em aproximadamente um quarto dos pacientes, resulta da compressão do colédoco terminal, retropancreático, por aumento do volume da cabeça do pâncreas, secundário a edema, nódulos fibróticos, cálculos pancreáticos ou pseudocistos localizados na porção cefálica da glândula pancreática. Trata-se, em geral, de icterícia discreta, fugaz e apirética e a frequência dos episódios de icterícia e os níveis de bilirrubina não se relacionam à fase evolutiva da doença, e sim à relação anatômica entre colédoco terminal e cabeça da glândula.

Os pseudocistos, presentes em aproximadamente um terço dos pacientes, podem surgir em qualquer fase evolutiva da afecção, sendo pequenos, intraglandulares (cistos de retenção) ou maiores, extraglandulares (cistos necróticos). Podem, eventualmente, ser a razão para outras complicações como compressões de órgãos ou estruturas vizinhas (estômago, cólon, vesícula, colédoco), infecção (abscessos), hemorragia, fistulização para vísceras ocas ou para o peritônio livre (ascite), mas se resolvem espontaneamente em

cerca de 70% dos casos. Ascite, derrame pleural e, raramente, derrame pericárdico podem surgir durante a evolução da pancreatite crônica, sendo a ascite mais frequente. Qualquer dos derrames de origem pancreática surge pela ruptura de um pseudocisto ou do próprio ducto pancreático principal para a cavidade abdominal; tanto a cirrose hepática quanto a lesão linfática concomitante não costumam estar presentes nestes casos.

Durante a evolução das pancreatites crônicas, os doentes podem desenvolver hemorragia digestiva, exteriorizada sob a forma de hematêmese ou melena; estas são causadas, em geral, pela ruptura de varizes esôfago-gástricas, secundárias à compressão ou trombose da veia esplênica pela presença de um pseudocisto ou pelo aumento de volume do pâncreas. A hemorragia digestiva pode ser decorrente, ainda, da ruptura de vasos intracísticos ou da formação de pseudo microaneurismas. Necrose pancreática, estéril ou infectada, abscessos e fístulas podem estar presentes, mas são complicações raras. As fístulas podem se abrir para outros órgãos, especialmente estômago, intestino delgado, cólons e baço, a partir de necrose ou de um pseudocisto infectado.

Ao fazer a avaliação clínica do paciente portador de pancreatite crônica não devem ser esquecidas as doenças, que podem acompanhar o comprometimento crônico da glândula pancreática. Assim, a incidência de úlcera péptica é maior que na população em geral, provavelmente pela deficiência da produção de secreção básica pelo pâncreas, o que torna a neutralização da secreção ácida gástrica insuficiente.

Em relação à ocorrência de litíase biliar, há significativo retardo do esvaziamento da vesícula biliar no pancreatopata crônico, o que propicia estase biliar e formação de cálculos. Os pacientes com pancreatite crônica têm mais litíase renal em função da maior excreção de oxalato de cálcio, especialmente quando já apresentam esteatorreia. Pela mesma razão, há maior ocorrência de osteoporose, mesmo naqueles pacientes do sexo masculino.

Neoplasias álcool-tabaco relacionadas, como aquelas que se desenvolvem em boca, faringe, estômago e pulmão, são mais observadas entre os pacientes com pancreatite crônica alcoólica; apesar da referência da literatura, não tem sido verificado maior número de casos de câncer de pâncreas entre os portadores de pancreatite crônica acompanhados entre nós. A associação com cirrose hepática nas fases iniciais das pancreatites crônicas é excepcional e, ao que tudo indica, fatores genéticos determinam o órgão alvo para as lesões causadas pela ingestão crônica de álcool em cada indivíduo.

Finalmente, em pacientes portadores de pancreatite crônica de causa indeterminada, devem ser lembradas as possibilidades, raras, de pancreatite hereditária, de pancreatite autoimune e de fibrose cística. Nas pancreatites hereditárias, há relato familiar da existência da afecção; a doença tem, comumente, caráter

evolutivo mais grave e há, a longo prazo, maior incidência de neoplasia de pâncreas.

Nas pancreatites autoimunes há, com frequência, além da elevação de IgG4, o comprometimento, também por alterações da imunidade, de outros órgãos como os rins ou a tireoide. A fibrose cística pode se manifestar somente pelo envolvimento pancreático, com manifestação clínica apenas na idade adulta, sob a forma de episódios de pancreatite aguda ou, mesmo, já como uma pancreatite crônica.

REFERÊNCIAS

1. André SB, Guarita DR, Mott CB, Leitão R, Laudanna AA. Secretory, endoscopic and histopathologic changes and prevalence of *Helicobacter pylori* in the gastroduodenal mucosa in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1996;51:175-9.
2. Chehter EZ, Pinheiro e Coelho ME, Guarita DR, Mott Cde B, da Cunha JE, Machado MC, Laudanna AA. Cavity effusions in patients with chronic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1993;48:60-8.
3. Coelho MEP. Excreção urinária de oxalato na pancreatite crônica de etiologia alcoólica. 1992. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
4. Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita, SK., Nogueira,JD, Nita ME., Paranaguá-Vezozzo DC, Souza MT, do Carmo EP, Teixeira AC, Carrilho FJ. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 2009; 9:173 – 81.
5. Cunha JEM, Machado M, Bacchella T, Penteado S, Mott CB, Jukemura J, Pinotti HW. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepato-gastroenterology*. 1995;42:748-51.
6. Cunha, JEM, Penteado, S, Jukemura, J, Machado, MCC, Bacchella, T. Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2004;4:540-550.
7. Frokjaer JB, Bouwense SAW, Olesen SS, skildsen SF, Goor HV, Wilder-Smith OHG, Drewes AM. Reduced cortical thickness of brain areas involved in pain processing in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:434-438.
8. Guarita DR, Coelho MEP, Mott CB, Bettarello A. Pancreatites crônicas: características clínicas, complicações e associação com outras afecções. *Rev Hosp Clin São Paulo* 1989; 44:221-226.
9. Guarita DR, Felga GEG, Marzinotto M, Teixeira ACS, Pedroso MRA, Mott CB. Doenças Pancreáticas. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, eds. *Clínica Médica*. 2ªed. São Paulo, Editora Manole. 2016, p.136-150.
10. Guarita DR, Mott CB, Cerri GG, Bettarello A. Spontaneous remission of pancreatic cysts in patients with chronic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1989;44:227-31.
11. Machado MCC, Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Duarte I, Bettarello A. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1984;29:709-13.
12. Mott CB, Guarita DR, Coelho MEP, Monteiro-da-Cunha JE, Machado MC, Bettarello A. Etiology of chronic pancreatitis in São Paulo: a study of 407 cases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1989;44:214-20.
13. Mott CB, Guarita DR, Pedroso MRA. Pancreatite Crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V, eds. *Tratado de clínica médica*. 2ªed. São Paulo: Roca; 2009. p.1060-1063.
14. Pedroso MR, Cunha RM, Guarita DR, Buchpieguel CA, Mott CB, Laudanna AA. Gallbladder emptying evaluation in chronic calcifying pancreatitis, by means of a scintigraphic study with Tc-99m DISIDA. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1997;52:197-208.
15. Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CPMS, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol*. 2011; 48: 112-18.

Avaliação laboratorial diagnóstica - pancreatite crônica

RAQUEL CANZI ALMADA DE SOUZA¹

INTRODUÇÃO

A PC é uma doença progressiva caracterizada por inflamação e destruição do parênquima pancreático, que vai sendo pouco a pouco substituído por tecido fibrótico. O diagnóstico costuma ser muito fácil em fases avançadas da doença. Por outro lado, o grande desafio é o diagnóstico precoce da doença naqueles indivíduos com

dor abdominal sugestiva, mas com estudos de imagem pancreáticas normais ou com alterações inespecíficas.

Vários testes foram descritos na literatura, mas ainda não se definiu o exame laboratorial padrão ouro que, ao mesmo tempo, seja prático e tenha acurácia semelhante à análise histopatológica pancreática.

1. Mestre e Doutora em Medicina Interna - UFPR, Médica do Serviço de Endoscopia digestiva do HC da UFPR, Ambulatório de Pâncreas e Vias Biliares do HC da UFPR, Professora da Disciplina de Clínica Médica da UFPR e Doutora em Medicina Interna (Gastroenterologia) pela UFPR.

Os testes que avaliam a produção e secreção exócrina pancreática, chamados testes funcionais da função exócrina do pâncreas (FEP), revestem-se de uma especial importância naqueles indivíduos em que o quadro clínico e os métodos de imagem não definam o diagnóstico e haja suspeita de pancreatite crônica.

Em geral, a evidência clínica de insuficiência exócrina pancreática (IEP) é um evento tardio e costuma aparecer de forma muito lenta e insidiosa, manifestando-se por esteatorreia quando a capacidade exócrina do pâncreas está reduzida a menos de 10%. Podem ser classificados em **testes indiretos** quando detectam as consequências clínicas ou efeitos secundários da diminuição ou ausência das enzimas pancreáticas proteolíticas e lipolíticas; ou **testes diretos**, quando analisam o volume e composição (bicarbonato e enzimas digestivas) do suco pancreático propriamente dito.

Também podem ser utilizados para determinar intensidade da doença, ou melhor, da disfunção pancreática, e orientar dose de enzimas a serem repostas. Importante salientar que o grau de anormalidade funcional da glândula é variável, dependendo, além do tempo de evolução da doença, também da etiologia da PC. Naqueles com PC alcoólica, o tempo de aparecimento da insuficiência exócrina e endócrina é menor do que naqueles com PC tida como idiopática.

Teoricamente, os testes funcionais diretos (que analisam o suco pancreático) são ideais, mas, na prática clínica, são invasivos, de custo elevado e não disponíveis no nosso meio. A tabela 1 resume os principais testes funcionais que avaliam FEP usados no diagnóstico de PC.

TESTES FUNCIONAIS INDIRETOS

Determinação de esteatorreia

A determinação de esteatorreia somente indica má-absorção de gordura, não definindo a causa dessa má-absorção, porém pode indicar diminuição da lipase pancreática. Outras causas para a ocorrência da esteatorreia devem ser lembradas e afastadas. Além disso, na PC, qualquer método de diagnóstico de esteatorreia só é sensível em fases avançadas da doença, com franca insuficiência pancreática, ou seja, muitas vezes não é necessária esta determinação para o diagnóstico da PC.

O diagnóstico laboratorial da esteatorreia é tradicionalmente realizado pelos seguintes métodos:

- Dosagem de gordura fecal em amostras de fezes de 72 horas.
- Dosagem de gordura fecal em amostras de fezes de 24 horas.
- Pesquisa da gordura fecal em amostras de fezes coradas pelo Sudan III.
- Esteatócrito.

DOSAGEM DE GORDURA FECAL EM AMOSTRAS DE FEZES DE 72 HORAS

É um método quantitativo que permite calcular a taxa diária de excreção de gordura fecal padrão ouro para quantificação da esteatorreia, porém não é específico para doença pancreática, já que diagnosticará esteatorreia também em outras situações como em doenças da mucosa do intestino delgado, na síndrome do intestino curto, etc.

Este método tem várias limitações e vem sendo pouco utilizado, principalmente pela necessidade de dieta prévia hipergordurosa (ao menos três dias antes do início da coleta e durante toda a coleta) e da parada na reposição de enzimas pancreáticas (ao menos uma semana antes do início da coleta e durante toda a coleta), atitudes que podem causar ou acentuar dor abdominal. Além disso, a própria coleta das fezes por tempo tão prolongado é fator limitante do método.

Dosagem de gordura nas fezes maior que 7g/dia é considerado anormal, embora na PC possa ser superior a 20g/dia.

DOSAGEM DE GORDURA FECAL EM AMOSTRAS DE FEZES DE 24 HORAS

Semelhante ao método descrito anteriormente, é mais usado para monitorar a resposta à terapia com enzimas em indivíduos que apresentam aumento inexplicado de esteatorreia, porém não sendo empregado na rotina de diagnóstico da esteatorreia.

PESQUISA DA GORDURA FECAL – SUDAN III

Teste qualitativo servindo na triagem, porém tem baixa sensibilidade para má-absorção de gordura, geralmente detectando esteatorreia acima de 25g/dia ou mais. Por requerer pequena amostra de fezes, tem maior aderência, porém tem falsos positivos em indivíduos utilizando medicamentos como orlistat (Xenical®) ou ezetimibe (anti-hiperlipêmico), ou ingerindo alimentos contendo gordura sintética como olestra (usada em alguns alimentos dietéticos), que não é normalmente absorvida no intestino delgado mesmo por indivíduos sem PC.

ESTEATÓCRITO

Trata-se de um método quantitativo relativamente simples. Pequenas quantidades de fezes são homogeneizadas com areia e, após centrifugação, observa-se a formação de três camadas: uma fase sólida inferior (S), uma fase líquida intermediária (L) e uma fase superior (G) que constitui a gordura presente nas fezes; esta última é então quantificada e comparada a médias.

AVALIAÇÃO INDIRETA DE PROTEASES PANCREÁTICAS

Quimotripsina fecal

Como esta protease secretada pelo pâncreas não sofre degradação no intestino delgado (diferente da tripsina), pode ser dosada nas fezes correspondendo à quantidade secretada pela glândula, estando diminuída naqueles com PC, mas somente nas fases avançadas da

doença (sensibilidade de 50-80%), ou seja, é pouco sensível nas fases iniciais. Esta enzima é alterada pela ingesta de enzimas pancreáticas, podendo ser útil para avaliar aderência ao tratamento. A dosagem menor que 3 U/g sugere PC avançada.

Elastase pancreática fecal

A elastase-1 pancreática também é uma protease secretada especificamente pelo pâncreas, que também é minimamente degradada durante o trânsito intestinal e parece alterar-se precocemente na PC. A concentração da elastase nas fezes medida por ELISA se correlaciona bem com a secreção pancreática, ajudando no diagnóstico da IEP.

Dosagem menor que 100 µg/g é indicativo de PC avançada; já valores entre 100 a 200 µg/g são indeterminados, porém se associado a outras evidências da doença pode contribuir no diagnóstico. Valores acima de 200 µg/g são normais.

A sensibilidade do método é baixa nas fases iniciais da doença (0-65%) aumentando para 33-100% na PC avançada, com especificidade de 29-95%.

Alguns trabalhos mostraram que a dosagem de elastase-1 fecal é superior à dosagem de quimotripsina fecal. Também este método não sofre influência da ingesta de enzimas pancreáticas exógenas e a amostra de fezes necessária é pequena. Porém, o custo do exame é superior ao da dosagem da quimotripsina fecal.

Lipase fecal

Método de determinação imunológica da concentração da lipase nas fezes também só é sensível em fases avançadas da PC, não sendo afetado pela terapia de reposição enzimática, porém com custo também elevado.

Tripsina sérica

A tripsina é a principal protease secretada pelo pâncreas, mas sofre degradação no intestino delgado distal, portanto sua dosagem fecal não é útil no diagnóstico da PC. A detecção sérica por imunoreação por RIA (Radio Immune Assay) é um método sensível, mas só na PC avançada. A sensibilidade varia de 33-65% na PC leve a avançada, mas a especificidade é alta.

Dosagem menor que 20ng/ml é específico para PC. De 20-29 ng/ml é indeterminado, mas às vezes representam PC inicial. Valores superiores a 150ng/ml são indicativos de inflamação ativa no pâncreas.

Teste Respiratório com Triglicerídeos Marcados com C¹³

Os testes respiratórios, utilizando radioisótopos estáveis, são considerados, desde há alguns anos, métodos seguros, cômodos e de fácil aplicação na prática clínica corrente.

O teste respiratório baseia-se na administração oral de um substrato de triglicerídeos de cadeia média marcado com ¹³C (TGM ¹³C), o qual é digerido pelas enzimas pancreáticas (lipase), sendo em seguida absorvido e metabolizado com liberação de ¹³CO₂ para a corrente sanguínea e posterior eliminação, após algumas horas, pelo ar expirado, que é então dosado por um espectrômetro. Então, este teste avalia a capacidade de degradação dos triglicerídeos ingeridos.

Valores de ¹³CO₂ exalados inferiores a 29% são considerados compatíveis com IEP, com sensibilidade e especificidade de 89 e 81%, respectivamente, tendo como referência a prova da secretina-pancreozimina. Também só é sensível em fases avançadas da IEP e não está disponível no nosso meio.

Teste de bentiromida e pancreolauril

A bentiromida e o dilaurato de fluoresceína (pancreolauril) são substâncias que sofrem ação das enzimas pancreáticas quimiotripsina e acil-transferase, havendo liberação de ácido para-amino benzóico (PABA) e fluoresceína respectivamente. Estes substratos serão absorvidos pelo intestino delgado, metabolizados no fígado e excretados pelos rins.

Após ingestão da bentiromida ou pancreolauril, a dosagem renal dos substratos correlaciona-se com o grau de suficiência pancreática, desde que problemas de absorção intestinal, metabolismo hepático e excreção renal sejam levados em conta. A dosagem urinária de 50% ou mais da quantidade administrada é considerado normal. Este teste também tem menor sensibilidade nas fases iniciais da doença e há alguns anos seu uso vem sendo abandonado no nosso meio.

Amilase e lipase séricas

A determinação sérica de enzimas pancreáticas como amilase e lipase tem valor diagnóstico muito limitado na avaliação da PC, não sendo útil para o diagnóstico da doença propriamente, mas eventualmente contribuindo para indicar complicações como agudização da doença (fases iniciais) e desenvolvimento de pseudocistos. Já a determinação de isoamilase é útil na investigação de hiperamilasemia inexplicável.

TESTES FUNCIONAIS DIRETOS OU INVASIVOS

Análise do suco pancreático após estímulo hormonal exógeno - teste da secretina/pancreazimina

Esta análise mede a função pancreática após estímulo fisiológico ou supra-fisiológico. Sem este estímulo há grande dificuldade na avaliação da secreção pancreática devido a não constância na quantidade de secreção basal pancreática. O estímulo da glândula é feito pela infusão de secretina sintética, e/ou colecistoquinina (pancreazimina), ou bombesina, ou ceruleína ou estas substâncias associadas.

Há grande variação na dosagem e substância utilizada, sem aparente vantagem de uma técnica sobre outra.

A secretina vai estimular a secreção de bicarbonato e eletrólitos pela glândula. Já a colecistoquinina estimulará a produção de enzimas pancreáticas. O suco pancreático é então coletado. A técnica da coleta também é bastante variável podendo ser ou no duodeno por meio de sonda naso-duodenal de duplo lúmen e balões que permitam a oclusão do piloro e duodeno distal; ou por meio de aspiração endoscópica; ou diretamente do canal pancreático, principal por sonda naso-pancreática inserida por via endoscópica durante CPRE. O material coletado é analisado quanto ao volume, concentração de bicarbonato, enzimas pancreáticas entre outros parâmetros.

A coleta intraductal teria vantagens por não ocorrer contaminação do suco pancreático pela bile e suco gástrico presentes no duodeno, além de ser possível a realização naqueles com gastrectomia e reconstrução a BI e BII. Por outro lado requer especialista em colangiopancreatografia endoscópica, estando sujeito às complicações desse método. A coleta por meio de aspiração endoscópica apesar de atrativa parece não ter relação custo-benefício favorável em relação às outras formas de coleta.

Apesar de ser bastante sensível (67-88%) e específica (90-100%) na detecção de estágios iniciais da PC, a análise do suco pancreático após estímulo hormonal exógeno é método limitado pela dificuldade na colocação das sondas de coleta, que devem permanecer por tempo relativamente prolongado na posição adequada, o que é desconfortável. Além disso, está associado a falsos positivos até meses após um episódio de pancreatite aguda.

Outras situações como cirrose hepática e diabete também podem estar acompanhadas de testes falsos positivos pela diminuição da secreção pancreática. Estes exames não são feitos na prática clínica diária.

A dose habitual de secretina para estímulo pancreático 1U/Kg EV em bolus (secretina Porcina) ou 0,2mg/kg (secretina humana sintética). Os testes funcionais diretos como o teste da secretina têm sido pouco utilizados, necessitando ainda simplificação para uso rotineiro.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DIAGNÓSTICA - PANCREATITE AUTOIMUNE

Na PC autoimune ocorre um processo inflamatório pancreático secundário à agressão de autoanticorpos (doença autoimune), com acentuado infiltrado linfocitário associado à fibrose do pâncreas, causando disfunção orgânica. A pancreatite autoimune será confirmada quando da presença de determinados critérios diagnósticos como denso infiltrado linfoplasmocitário e acentuada fibrose periductal encontrado na análise histopatológica do pâncreas; presença de níveis séricos elevados de imunoglobulina G4; acometimento de outros órgãos pelo mesmo processo autoimune; e pela resposta clínica e radiológica à corticoterapia.

Além disso, a detecção de autoanticorpos antianidrase carbônica e antilactoferrina podem ajudar no diagnóstico, embora sejam pouco disponíveis no nosso meio. Em muitos casos é feito somente a pesquisa de hiperglobulinemia, de fator antinuclear (FAN) e a dosagem da IgG4 que pode estar elevada.

CONCLUSÃO

A escolha de qual teste laboratorial será feito leva em conta não somente a sua acurácia diagnóstica, mas principalmente a sua disponibilidade. É importante ressaltar que, na grande maioria das situações, o diagnóstico da PC dispensará exames laboratoriais complementares e que estes devem utilizados de maneira individualizada, indicando-se testes indiretos de função pancreática por não serem invasivos, associados a métodos de imagem.

É frequente a recomendação da dosagem da elastase-1 fecal, disponível no nosso meio e que é minimamente degradada durante o trânsito intestinal, além da realização da tomografia do pâncreas. Porém a dosagem da elastase-1 fecal é útil somente nos casos de insuficiência exócrina moderada ou grave.

A dosagem de estearorreia pode ser útil em alguns casos específicos, na avaliação da resposta à reposição exógena de enzimas, sendo restrito seu uso no diagnóstico da PC. Há ainda necessidade de um teste laboratorial simples, não invasivo, com baixo custo e acurácia adequada para as fases iniciais da doença. Até lá, é necessário lembrar, que o seguimento clínico a longo prazo permitirá o diagnóstico de muitos, senão de todos os casos duvidosos.

REFERÊNCIAS

1. Amman RW, Buehker H, Pei P. Comparative diagnostic accuracy of four tubeless pancreatic function tests in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1982; 17: 997-1002.
2. Borgstrom A, Wehlin L. Correlation between serum concentrations of three specific exocrine pancreatic proteins and pancreatic duct morphology at ERCP examinations. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19: 220-227.
3. Bo ek M, Jonderko K, Pilka M. On a refinement of the ¹³C-mixed TAG breath test. *Br J Nutr.* 2012;107:211-217.
4. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 733-750.
5. Conwell DI, Zuccaro G Jr, Vargo JJ et al. An endoscopic pancreatic function test with synthetic porcine secretin for the evaluation of chronic abdominal pain and suspected chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 37-40.
6. Conwell DL. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014 Nov;43(8):1143-62. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237.
7. Czako L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol.* 2007; 42 (suppl XVII) 113-117.
8. Delachaux-Salem E, Sarle H. Normal human pancreatic secretion in relation to age. *Biol Gastroenterol.* 1970; 2: 135-46.
9. Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 1834-1837.

Tabela 1- Testes que avaliam a função exócrina do pâncreas, utilizados no diagnóstico da PC

Classificação	Teste funcional	Característica		Avalia capacidade digestiva do pâncreas**	Avalia concentração de enzimas pancreáticas
Não Invasivos	Determinação de esteatorreia	Dosagem de gordura fecal - 72 horas	Teste fecal	Sim (especificidade baixa)	-
		Dosagem de gordura fecal 24 horas	Teste fecal	Sim (especificidade baixa)	-
		Pesquisa da gordura fecal - Sudan III	Teste fecal	Sim (especificidade baixa)	-
		Esteatócrito	Teste fecal	Sim (especificidade baixa)	-
	Lipase fecal	Imunorreação	Teste fecal	-	Sim
	Teste Respiratório com Triglicerídeos Marcados com ¹³ C	Utiliza radioisótopos	Teste oral-respiratório	Sim	-
	Quimotripsina fecal	Imunorreação	Teste fecal	-	Sim
	Elastase-1 fecal	ELISA***	Teste fecal	-	Sim
	Tripsina sérica	Imunorreação (RIA)****	Teste sérico	-	Sim
	Teste de bentromida-pancreolauril		Teste oral-urinário	Sim	-
Ressonância Magnética após estímulo pancreático*	Necessita uso de secretina *	Exame de imagem	-	-	
Invasivos	Teste da secretina/pancreazimina * -Teste de Lundh	Clássico - sonda nasoduodenal de duplo lúmen. Necessita uso de secretina *	Tubagem duodenal	-	Sim
		Coleta por sonda nasopancreática. Necessita uso de secretina *	Tubagem pancreática	-	Sim
		Coleta no duodeno durante endoscopia. Necessita uso de secretina *	Exame endoscópico	-	Sim

*Não disponível rotineiramente / **Testes que dependem da capacidade de absorção intestinal / ***ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) / **** RIA(Radio Immune Assay)

10. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J GastroenterolHepatol.* 2011;26Suppl 2:12-16.
11. Draganov P, Patel A, Fazel A, et al. Prospective evaluation of the accuracy of the intraductal secretin stimulation test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin GastroenterolHepatol.* 2005; 3: 695-699.
12. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology.*2001; 120:682-707.
13. Galvão-Alves J, Galvão MC. Pancreatite autoimune. *JBM.*2014.102; 1:17-22.
14. Garcia-Bueno C A, Rossi T M, Lee K W, et al Quantification of fecal elastase-1 using either polyclonal or monoclonal antibodies. *Gastroenterology.* .2002; 122, 4 : A 510.
15. Hart,P.A.Conwell,DL.Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Current Treatment Options in Gastroenterology.*2015; vol.13, Issue 3, pp 347-353.
16. Hayakawa,T. Kondo T. Shib At A T. Noda A. Suzuki T. Nakano S. Relationship between pancreatic exocrine function and histological changes in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87 (9): 1170-4.
17. Jacobson DG, Currington C, Connery K, et al. Trypsin like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1307-1308.
18. Katschinski M, Schirra J, Bross A, et al. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1997;15(2):191-200.
19. Lambiase L, Forsmark CE, Toskes PP Secretin test diagnoses chronic pancreatitis earlier than ERCP. *Gastroenterology.* 1993; 104: A315 (Abstract).
20. Lankisch P. Exocrine pancreatic function tests. *Gut.*1982 ; 777-798.
21. Lankisch PG, Schmidt I, König H, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut.*1998; 42: 551-554.
22. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 1481-7.
23. Liebli JG, Draganov PV. Pancreatic function testing. Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2008 28; 14(20): 3149-3158.
24. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7258-7266.
25. Lopes, S. et al . Avaliação Comparativa do Teste Respiratório com Triglicérides Marcados com ¹³C no Diagnóstico não Invasivo da Insuficiência Pancreática Exócrina. *J Port Gastrenterol.*, 2011; 18; 4.: 179-185.
26. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.*1996; 39: 580-586.
27. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1985; 88: 1973-1995.
28. Ochi K, Harada H, Mizushima T, et al. Intraductal secretin test is as useful as duodenal secretin test in assessing exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1997; 42:492-496.
29. Phuapradit P, et al. The steatocrit: a simple method for estimating stool fat content in newborn infants. *Arch Dis Child.*1981; 56:725-728.
30. Safdi M, BelcalPk, Martim S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter. Placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.*2006; 33: 156-162.
31. Scotta MS, Marzani MD, Maggiore G, et al. Fecal chymotrypsin a new diagnostic test for exocrine pancreatic insufficiency in children with cystic fibrosis. *ClinBiochem.* 1985; 18: 233-234.
32. Walkowiak J, Herzig K, Strzykala K, et al. Comparison of fecal lipase test and fecal elastase-1 test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Gastroenterology.*2003. 124; 4: A517-A517.
33. Walkowiak, J. Herzig, K. et al. Fecal Elastase-1 is superior to Fecal Chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2002; 110, 1-7.

Achados encontrados na radiologia convencional na pancreatite crônica

MARTA CARVALHO GALVÃO¹

A radiografia panorâmica do abdômen tem uma boa sensibilidade para detectar a calcificação pancreática (mais alta que a da ultrassonografia e mais baixa que a da tomografia computadorizada). Embora altamente sugestiva de pancreatite crônica, sobretudo em pacientes alcoolistas, a calcificação no leito pancreático tem outros diagnósticos diferenciais, como

hematoma e/ou infarto pancreáticos, metástases, pseudocistos, neoplasias císticas e tumores neuroendócrinos, entre outros. Alterações calcificantes na coluna lombar e ateroma aórtico podem ser confundidos com calcificação pancreática na incidência frontal, podendo ser diferenciados com a incidência em perfil.

1. Professora Coordenadora do Curso de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Radiologista do Hospital da Lagoa (RJ) e Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia.

Outro achado menos específico que sugere massa na cabeça pancreática é a presença de alargamento do arco duodenal, mais bem visibilizado com uso de contraste oral baritado, mas que, hoje, com a disponibilidade da ultrassonografia e tomografia computadorizada, não constitui uma indicação formal para essa finalidade. Aumentos focais em outros locais do pâncreas podem determinar rechaço de alças digestivas.

A radiografia do tórax deve complementar o estudo radiológico, pois pode identificar complicações, como derrame pleural e pseudocistos intratorácicos, entre outras.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50: 447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 2013; 201(1): W29-W39.
4. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Mucelli RP. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50:395-406.

Achados encontrados na ultrassonografia do abdômen na pancreatite crônica

MARTA CARVALHO GALVÃO¹

Atrofia glandular, heterogeneidade parenquimatosa, calcificações, irregularidade e/ou dilatação ductal e complicações, como formações císticas e/ou sólidas, dilatação das vias biliares e derrames intracavitários, podem ser detectadas à ultrassonografia transabdominal. Não avalia pequenas alterações ductais (irregularidades ou dilatações menores).

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50: 447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 2013; 201(1): W29-W39.

1. Professora Coordenadora do Curso de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Radiologista do Hospital da Lagoa (RJ) e Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia.

Achados encontrados na tomografia computadorizada do abdômen na pancreatite crônica

MARTA CARVALHO GALVÃO¹

Atualmente, a tomografia computadorizada (TC) é o método de imagem de escolha na avaliação inicial da pancreatite crônica clinicamente suspeita. Aumento ou atrofia do pâncreas, dilatação do ducto pancreático prin-

cipal, presença de calcificações, pseudocistos, pseudoaneurismas, obstrução do tubo digestivo, espessamento de planos fasciais e envolvimento dos ductos biliares são achados e complicações detectáveis.

1. Professora Coordenadora do Curso de Radiologia da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Radiologista do Hospital da Lagoa (RJ) e Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia.

A diferenciação entre pancreatite crônica e carcinoma pancreático, quando encontramos aumento focal ou difuso da glândula e/ou alteração textural, é, por vezes, impossível pelos métodos de imagem, até mesmo pela ressonância magnética e ecoendoscopia, sem a complementação histológica.

Se há extenso tecido fibroso, nota-se retardo da captação por meio de contraste, o que dificulta ainda mais o diagnóstico diferencial. No entanto, é a presença de calcificações parenquimatosas o achado mais sensível e específico para pancreatite crônica.

Presença de mais de dez focos de calcificações parenquimatosas correlaciona-se com fibrose em estágio avançado. A TC é mais sensível para detecção de calcificações parenquimatosas que os demais métodos de imagem não invasivos.

A atualmente denominada pancreatite da goteira duodenopancreática (*groove pancreatitis*) é uma forma rara de pancreatite crônica que afeta o espaço entre a cabeça pancreática, o duodeno e o colédoco.

A causa é desconhecida, mas há forte associação com o abuso do álcool, a hiperplasia da glândula de Brunner e a obstrução funcional do ducto de Santorini (papila menor). No entanto, pode ser difícil a diferenciação de malignidade periampular apenas pela imagem.

Uma forma não rara de pancreatite crônica é a de etiologia autoimune, como componente da síndrome IgG4.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50: 447-466.
2. Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 114-120.
3. Raman SP, Salaria SN, Hruban RH, Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR.* 013; 201(1): W29-W39.
4. Zamboni GA, Ambrosetti MC, D'Onofrio M, Mucelli RP. Ultrasonography of the pancreas. *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50: 395-406.

Ressonância magnética na pancreatite crônica: principais aspectos

ANTONIO ALEXANDRE DE OLIVEIRA SICILIANO¹

As alterações ductais e parenquimatosas encontradas na pancreatite crônica podem ser demonstradas por vários métodos complementares de imagem, como a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), a ecoendoscopia, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).

Tradicionalmente, a CPRE tem sido considerada o método padrão ouro no diagnóstico da pancreatite crônica. Nos últimos anos, observa-se um progressivo avanço nas técnicas de obtenção da imagens por RM, sobretudo a custa de estudos mais rápidos e com maior resolução espacial, consolidando sua capacidade de detectar e caracterizar alterações do parênquima pancreático e dos ductos biliares e pancreáticos.

Resumidamente, são obtidas sequências de imagem com ênfase na caracterização tecidual, usualmente valendo-se da utilização de substância de contraste (gadólíneo), acrescidas da técnica de colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), que gera imagens colangiográficas a partir de líquido estacionário, ou com fluxo muito lento, como a bile e o suco pancreático.

Os aspectos de imagem mais típicos da pancreatite crônica são as calcificações, usualmente de difícil caracterização nos exames de RM, a atrofia parenquimatosa (Figura A), a dilatação do ducto principal e/ou secundários (Figura B), bem como o padrão de estenose/dilatação ductal e a presença de cálculos intrapancreáticos e de pseudocistos.

1. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diretor do Centro de Imagem – RICHET Medicina & Diagnóstico.

Sendo assim, a análise morfológica completa do pâncreas pela ressonância magnética, nos casos confirmados de pancreatite crônica ou nas suspeitas, deve incluir as sequências tradicionalmente aplicadas para caracterização tecidual (sequências pesadas em T1, antes e após a administração de contraste paramagnético, e sequências pesadas em T2, ambas associadas a técnicas com supressão de gordura), bem como técnica para análise da morfologia ductal (CPRM) da árvore biliar e dos ductos pancreáticos. A pancreatite crônica se manifesta na RM por achados no parênquima e nos ductos pancreáticos.

A fibrose e a inflamação crônica reduzem a intensidade de sinal no parênquima pancreático nas sequências pesadas em T1 sem supressão de gordura (Figuras C e D), aspecto que fica mais nítido na sequência com supressão de gordura (Figuras E e F).

Figura A - Pancreatite crônica. Pâncreas atrófico e com dilatação do ducto (seta) Wirsung, em sequência de RM pesada em T1.

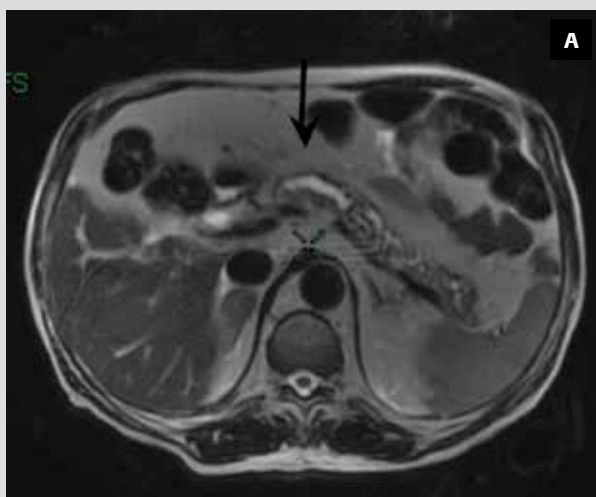
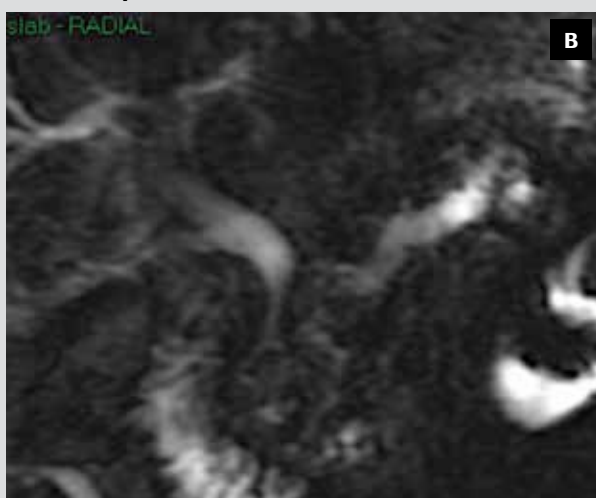
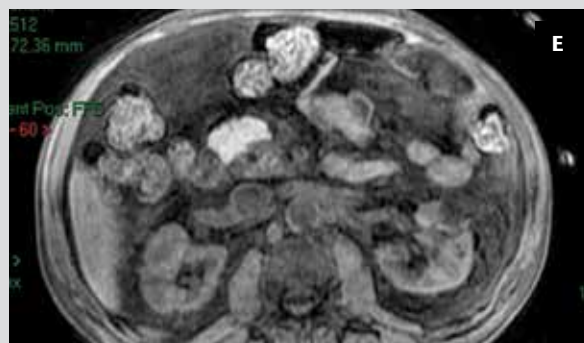
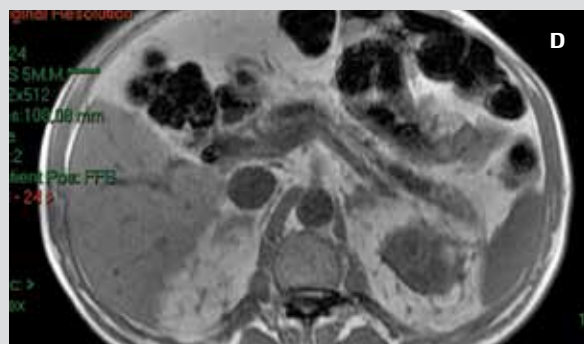
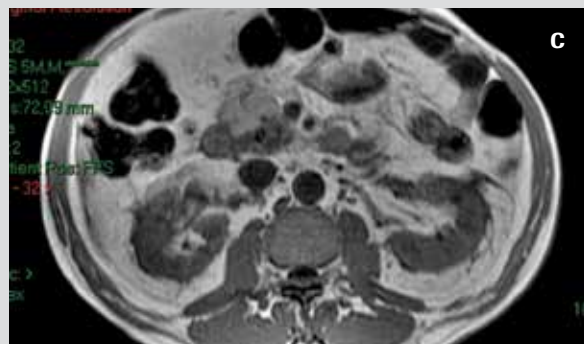
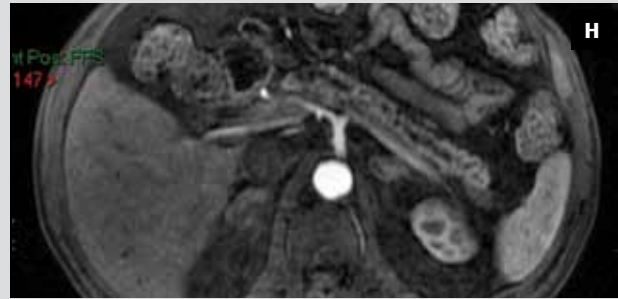
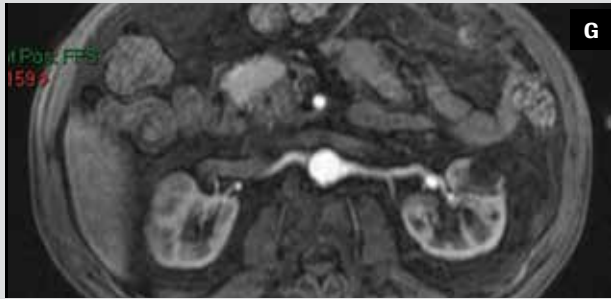


Figura B - Pancreatite crônica. Dilatação difusa e irregular (setas) do ducto Wirsung em imagem de CPRM. Hepatocolédoco (HC).

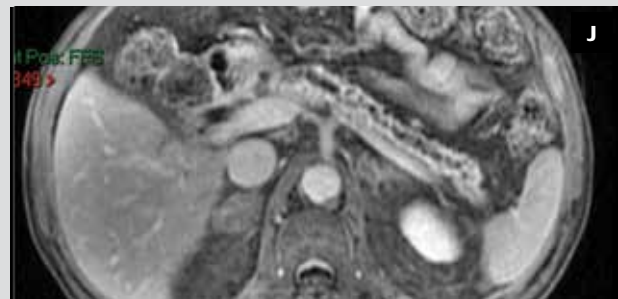
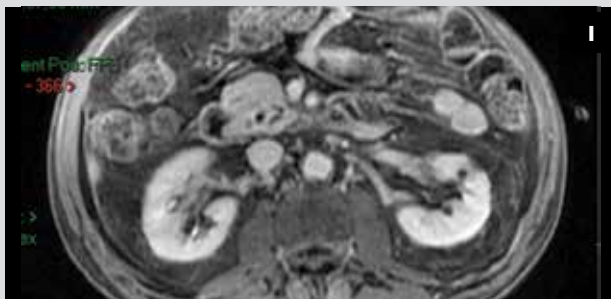


Figuras C, D, E e F - Pancreatite crônica em paciente com pâncreas *divisum*. Pâncreas atrófico, notando-se parênquima com sinal difusamente reduzido na sequência pesada em T1, destacando-se áreas com sinal normal, não acometidas pela fibrose no pâncreas ventral (seta em C e em E) e na cauda (seta em D e em F). Os aspectos ficam mais nítidos nas imagens pesadas em T1 com supressão de gordura (Figuras E e F), onde o parênquima poupado do processo inflamatório crônico torna-se mais evidente, com sinal elevado face ao seu conteúdo proteico no interior dos ácinos.





Figuras G, H, I e J - Pancreatite crônica em paciente com pâncreas *divisum*. Imagens obtidas precocemente (fase pancreática) após a administração IV de contraste paramagnético (gadolínio) demonstram o realce mais intenso e homogêneo no pâncreas ventral (seta em G) e em área na cauda (seta em H), ambos poupados do processo inflamatório crônico. A impregnação pelo contraste no parênquima acometido ocorrerá de forma mais intensa na fase tardia (Figuras I e J).



Além disso, há também redução difusa da intensidade do realce na fase precoce (Figuras G e H) após a administração intravenosa de contraste paramagnético (gadolínio), associado ao retardo na obtenção do pico máximo de realce pós contraste do parênquima, o que determina um realce relativamente mais intenso na fase tardia (figuras I e J)

Histologicamente, existe substituição do parênquima pancreático normal por tecido fibroso, que carece da estrutura e do conteúdo proteico acinar bem como é menos vascularizado. Apesar da dificuldade inerente ao método de detectar calcificações, é possível verificar a presença de cálculos, caracterizados pela presença de focos de "falha de enchimento" intraductal na CPRM.

A pancreatite crônica em fase inicial pode apresentar dilatação de ductos secundários, mas sua detecção pela CPRM é limitada quando comparada à CPRE, especialmente quando ocorre de forma discreta e isoladamente no corpo e/ou cauda devido às limitações de resolução espacial do método.

A dilatação do ducto pancreático principal, quando não acompanhada de focos de estenose, pode simular o padrão de dilatação encontrado em outras entidades como, por exemplo, na neoplasia papilar mucinosa intraductal. Entretanto, mais frequentemente ocorre a forma de dilatação irregular associada à tortuosidade difusa, com focos curtos (em sua maioria com menos de 1 cm de extensão) de estenose e dilatação alternados, aspecto que pode ser identificado na CPRM com sensibilidade significativa. Vale

ressaltar, no entanto, que há também formas focais/segmentares de dilatação ductal, bem como formas caracterizadas pela formação de massa inflamatória em até 30% dos pacientes com pancreatite crônica, ambas de difícil diferenciação do adenocarcinoma ductal do pâncreas. Existem, entretanto, aspectos na pancreatite crônica que podem auxiliar na diferenciação com lesão neoplásica, utilizando-se as técnicas de RM supracitadas:

- *A dilatação do ducto pancreático principal e dos ductos secundários distalmente ao foco de estenose é irregular e não uniforme, notando-se com frequência outros focos estenóticos curtos no ducto principal e secundários de aspecto irregular na CPRM;*
- *Também pode-se verificar a presença de dilatação ductal no interior da massa inflamatória, o que usualmente não ocorre no carcinoma;*
- *Atrofia da glândula dá-se de forma difusa na pancreatite crônica, diferentemente do que ocorre no carcinoma, onde observa-se atrofia intensa distalmente à lesão, e*
- *O carcinoma ductal se manifesta como lesão hipovascular após a administração de contraste paramagnético, isto é, a impregnação de contraste na lesão neoplásica é marcadamente menos intensa do que no parênquima pancreático normal adjacente, e alguns trabalhos demonstraram, porém de forma inconsistente, maior frequência de hipersinal nas sequências pesadas em difusão nos carcinomas ductais, quando comparados aos casos de pancreatite crônica com formação de massa. Ainda assim, a biópsia perma-*

nece como a ferramenta diagnóstica mais confiável nos casos em que a diferenciação pelos métodos de imagem entre neoplasia e pancreatite crônica não é possível.

A formação de pseudocistos é a complicação mais comum da pancreatite crônica, ocorrendo em até 25% dos casos, independentemente da coexistência de evento de pancreatite aguda. Usualmente se manifestam como pequenos cistos intrapancreáticos, apresentam conteúdo liquefeito e homogêneo, tem paredes lisas, sem septações grosseiras e podem ou não apresentar comunicação com o ducto pancreático principal. Outras complicações da pancreatite crônica incluem a formação de trajeto fistuloso, de pseudoaneurisma e trombose da veia porta e tributárias. Existe também a possibilidade de estenose coledociana, usualmente com aspecto de afilamento progressivo e regular.

A pancreatite do sulco duodeno pancreático (pancreatite de sulco) é uma forma de pancreatite crônica rara, que acomete o espaço potencial entre a cabeça do pâncreas, o duodeno e o colédoco. Pode ocorrer envolvimento da porção mais superior da cabeça pancreática e com aspectos na RM de difícil diferenciação de lesão neoplásica. Com frequência há também estenose e espessamento parietal do duodeno, associados à presença de pequenas imagens císticas em sua parede. A estenose do hepatocolédoco é regular, não abrupta, diferente do carcinoma ductal, que usualmente determina estenose irregular e abrupta, levando à icterícia obstrutiva.

A pancreatite autoimune representa cerca de 2-11% dos casos de pancreatite crônica, é considerada como parte do conjunto de afecções que constituem a doença esclerosante associada à IgG4 e caracterizada por processo inflamatório primariamente linfoplasmocitário. Apesar de existirem também relatos de formas focais, as imagens de RM mais comumente retratam uma glândula difusamente aumentada de volume, com perda do contorno lobular e parênquima heterogêneo nas sequências pesadas em T2, associados ao ducto pancreático com leve redução difusa e irregular

de calibre, ou mesmo de calibre normal na CPRM. Ocasionalmente, observa-se halo peripancreático com hipossinal após a administração de contraste, considerado mais específico em relação aos demais achados. Observa-se esclerose difusa e fibrose nas fases mais avançadas, notando-se atrofia do parênquima nas regiões acometidas.

Os métodos de imagem oferecem técnicas de acurácia limitada na avaliação da pancreatite crônica, detectando e caracterizando a doença somente em estágios mais avançados. Entretanto, os avanços e o emprego adequado dos métodos não invasivos, como a RM e a CPRM, propiciaram um diagnóstico e tratamento mais precoce.

REFERÊNCIAS

1. Gabata T, Kadoya M, Terayama N et al. (2003) Groove pancreatic carcinomas: radiological and pathological findings. *Eur Radiol* 13:1679-1684.
2. Ichikawa T, Sou H, Araki T et al. (2001) Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 221 : 107-116.
3. Miller FH, Keppke AL, Wadhwa A et al. (2004) MRI of pancreatitis and its complications: part 2, chronic pancreatitis. *Am J Roentgenol* 183 : 1645-1652.
4. Raman S, Salaria S, Hruban R, Fishman E. (2013) Groove Pancreatitis: Spectrum of Imaging Findings and radiology-Pathology Correlation. *Am J Roentgenol* 201: W29-W39.
5. Sandrasegara K, Nutakki K, Tahir B et al. (2013) Use of Diffusion Weighted MRI to Differentiate Chronic Pancreatitis from Pancreatic Cancer. *Am J Roentgenol* 201: 1002-1008.
6. Shanbhogue A, Fasih N, Surabhi V et al. (2009) A clinical and radiologic review of uncommon types and causes of pancreatitis. *Radiographics* 29: 1003-1026.
7. Sica GT, Miller FH, Rodriguez G, McTavish J, Banks PA. (2002) Magnetic resonance imaging in patients with pancreatitis: evaluation of signal intensity and enhancement changes. *J Magn Reson Imaging* 15: 275-284.
8. Siddiqi AJ, Miller F (2007) Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. Oct; 28(5): 384-94.
9. Vlachou P, Khalili K, Jang H et al. (2011) IgG4 related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics* 31: 1379-1402.
10. Winston CB, Mitchell DG, Outwater EK, Ehrlich SM (1995) Pancreatic signal intensity on T1-weighted fat saturation MR images: clinical correlation. *J Magn Reson Imaging* 5 : 267-271.

Contribuição da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) no manejo da pancreatite crônica

GLACIOMAR MACHADO¹

Embora até o momento não exista um verdadeiro padrão ouro, a endoscopia ainda é considerada o melhor método para o diagnóstico de pancreatite crônica, especialmente em um subgrupo de pacientes com dor abdominal crônica e suspeita diagnóstica, mas que não apresentam evidências clínicas claras de insuficiência pancreática ou imagenologia anormal. Atualmente,

a posição ocupada pela endoscopia tornou-se ainda mais forte, considerando-se, em conjunto, a complementação da CPER pela ecoendoscopia que, além das imagens que fornece, possibilita a colheita de material por meio de agulhas, para avaliação histopatológica. Do ponto de vista da CPER, representam limitações ao exame papilas localizadas no inte-

1. Professor Titular de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina - UFRJ, PhD pela Universidade de Bristol - Inglaterra, Membro Titular da Cadeira 18 da Academia Nacional de Medicina e Presidente honorário da Organização Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED).

rior de divertículos duodenais que tenham orifício de entrada muito estreito. Pacientes gastrectomizados à Billroth II com alça aferente longa ou com reconstrução do trânsito à Y de Roux ou submetidos à cirurgia bariátrica, cujas papilas se localizam a uma distância fora do alcance dos duodenoscópios convencionais, são hoje factíveis ao procedimento, com o uso dos enteroscópios-balão(ões) assistidos.

Atualmente, com o advento da pancreatografia por ressonância magnética e da ecoendoscopia, a CPER tornou-se um método mais terapêutico que diagnóstico. Por exemplo: a estenose e a litíase no ducto pancreático principal geralmente se acompanham de hipertensão canalicular.

No caso de estenose única localizada no óstio do canal pancreático principal, é possível o tratamento endoscópico pela osteotomia seletiva do Wirsung e nas estenoses múltiplas pelo emprego de balões hidrostáticos. Igualmente, na litíase pancreática, é possível a extração dos cálculos empregando as cestas de Dormia, após a realização de osteotomia e litotripsia mecânica ou por ondas de choque.

Nas fístulas, a endoscopia possibilita a implantação de endopróteses plásticas, que devem permanecer até que ocorra seu fecha-

mento ou que se torne óbvio o insucesso dessa terapêutica. De igual forma, é possível a drenagem dos pseudocistos, principalmente os que estão em contato com a parede posterior do estômago ou duodeno, considerados de localização ideal para abordagem endoscópica.

Além disso, nos 10% a 30% dos pacientes com pancreatite crônica que desenvolvem estenose da porção intrapancreática do colédoco, a endoscopia oferece a alternativa de drenagem biliar por endopróteses nos casos que representem alto risco cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Classen M, Koch H, Frühmorgen P et al. Results of retrograde pancreatography. *Gastroent. Jap.* 1972; 7: 131-34.
2. Machado G. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Tema apresentado na mesa-redonda Recentes Avanços em Endoscopia Digestiva, I Seminário Brasileiro de Endoscopia Digestiva. Rio de Janeiro. 14 jul 1973.
3. Saleem A, Baron TH, Gastout CJ et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography using a single-balloon enteroscope in patients with altered Roux-en-Y anatomy. *Endoscopy.* 2010; 42: 656-60.
4. Rösch T, Daniel S, Scholz M et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy.* 2002; 34(10): 765-771

Papel da ecoendoscopia no diagnóstico da pancreatite crônica

THIAGO ANDRADE TATAGIBA¹

A ecoendoscopia (EE) deve ser indicada para o diagnóstico de PC após o insucesso dos outros métodos de imagem.

A EE produz imagens detalhadas do pâncreas. Esse método possibilita avaliar critérios morfológicos parenquimatosos (focos e traves hiperecoicas, lobularidade glandular, cistos e calcificações) e ductais (ectasia ductal principal e secundária, irregularidade ductal, paredes ductais hiperecoicas e calcificações), possibilitando estabelecer a PC.

Não existe padronização da técnica e a maioria das publicações emprega terminologia ecográfica não consen-

sual, dificultando a interpretação e a concordância dos achados, sobretudo entre os observadores. Organizando os critérios morfológicos ecográficos, o 1º Consenso de Rosemont (2007) propôs uma classificação diagnóstica gradativa.

A EE permite a detecção de alterações da PC leve, possivelmente não visíveis em outros métodos de imagem, unindo elementos qualitativos e quantitativos, no intuito de estabelecer o diagnóstico ecoendoscópico da PC por meio da soma de seus critérios.

No entanto, tomando por base apenas achados ecoendoscópicos, ainda permanece controverso o diagnóstico da PC

1. Especialização em Ecoendoscopia pela Universidade de Marselha – França, Especialização em Hepatogastroenterologia pela Universidade de Lyon – França, Especialista em Gastroenterologia pela FBG e Especialista em Endoscopia Digestiva pela SOBED.

inicial. Com a progressão da doença, achados como cálculos, focos hiperecoicos, focos com sombra acústica posterior e ectasia ductal principal podem estar correlacionados à insuficiência pancreática, possivelmente contribuindo com a decisão terapêutica.

Representando um novo recurso semiológico ecográfico, a elastografia qualitativa e a quantitativa podem contribuir na identificação gradativa dos diferentes grupos descritos na classificação de Rosemont e da probabilidade de haver insuficiência pancreática.

Pelo risco de complicação e pela ausência de critérios histológicos definidos para PC, a indicação de punção ecoguiada aspirativa com agulha fina (EE-PAAF) ficou restrita ao diagnóstico diferencial das massas pancreáticas, notadamente das neoplasias malignas pancreáticas.

Embora sem consenso e recomendando considerar a relação custo-benefício em cada caso, estudos recentes demonstram que a EE-PAAF melhora o valor preditivo negativo da EE e, combinada aos seus achados, pode contribuir na compreensão da fase de doença.

REFERÊNCIAS

1. Catalano MF et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69(7): 1251-61.
2. Catalano MF et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 48(1): 11-7.
3. DeWitt J et al. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 62(1): 76-84.
4. Gutman J, Ullah A. Advances in Endoscopic Ultrasound. *Ultrasound Clinics.* 2009; 4(3): 369-384.
5. Hollerbach S et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001; 33(10): 824-31.
6. Kalmin B, Hoffman B, Hawes R, Romagnuolo J. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Comparing interobserver reliability and intertest agreement. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25(5): 261-264.
7. Lees WR. Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1986; 123: 123-9.
8. Sahai AV et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 48(1): 18-25.
9. Sivak MV, Kaufman A. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. A preliminary report. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1986; 123: 130-4.
10. Tandan M, Reddy DN. Endotherapy in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(37): 6156-6164.
11. Wallace M, Massimo R. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. UpToDate [Internet]. Set 2009 [acessado em: 4 mar 2009].
12. Wiersema M et al. Prospective evaluation, of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993; 25: 555-64.

Dor na pancreatite crônica

JORGE CARVALHO GUEDES¹

A dor é o sintoma cardinal da pancreatite crônica (PC), ocorrendo em torno de 90% dos casos e, associada às manifestações clínicas da insuficiência exócrina e endócrina do pâncreas, compõem o quadro diagnóstico clínico da doença.

Embora a dor possa se manifestar em episódios de exacerbação associados, em geral, à liberação alcoólica e alimentar, a maior parte dos pacientes apresenta dor visceral crônica contínua, localizada no abdome superior, com irradiação para o dorso; e algumas vezes no hipocôndrio esquerdo.

Em levantamento realizado no ambulatório de pâncreas da UFBA (Universidade Federal da Bahia), 81% dos pacientes apresentaram essa forma de dor característica, sendo que 32% com intensidade suficiente para tornar-se incapacitante. A dor tem grande impacto na qualidade de vida, contribuindo para a desnutrição por redução da ingesta alimentar.

Associa-se à perda da capacidade laborativa, às comorbidades, à depressão e à drogadição. Considerando-se que não há tratamento curativo efetivo para a PC, o controle da dor é uma das principais metas terapêuticas, junto com a

1. Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil (2004) e Coordenador- Residência em Gastroenterologia da Universidade Federal da Bahia - Brasil.

recuperação nutricional e o controle do *diabetes mellitus* secundário.¹ Ainda que existam estudos mostrando a tendência à extinção da dor com o progredir da doença, sua intensidade e o período de tempo necessário para sua diminuição, superior a dez anos, indica a necessidade de medidas terapêuticas efetivas.^{1,6}

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Os mecanismos da dor pancreática são múltiplos. Atribui-se papel importante à hipertensão intrapancreática, que pode ser intraductal, associada aos fenômenos obstrutivos decorrentes de alterações ductais e modificação da composição do suco pancreático, com precipitação proteica e de cálcio, e agravada pela estimulação secretória provocada pelo álcool, consumo de gordura e nicotina.

Pode haver ainda hipertensão intraparenquimatosa, associada à inflamação crônica e déficit na drenagem linfática, com isquemia tissular resultante.⁶

O processo crônico de inflamação, com liberação de cininas, prostaglandinas e citocinas, e atração de células inflamatórias, entre as quais mastócitos, pode levar à dor, tanto por estímulo neural direto, com infiltração perineural, como pelo encarceramento das terminações nervosas em meio ao tecido fibroso.^{4,7}

Essas terminações sofrem hipertrofia e emaranhamento, e passam a expressar mais receptores de membrana com hiperssensibilização nociceptiva em resposta a estímulos tissulares como acidose, pressão osmótica e mecânica, peptídeos da dor e metabólitos do ácido araquidônico.⁴

O TGF Beta e o NGF (*Nerve Growth Factor*) estão entre os agentes da inflamação que promovem a hiperssensibilização visceral. A hiperssensibilização por modificação neural ocorre também a nível central, seja por recrutamento de novas vias aferentes espinhais da dor, seja pela desregulação de vias inibitórias descendentes.^{4,5,6}

Há ainda reorganização das áreas corticais de ativação, traduzidas inclusive por mudanças no EEG e nos exames funcionais de bioimagem, que levam ao aumento da percepção visceral, com alodinia e hiperalgesia.^{4,5}

Tais fatores complicam o tratamento da dor, pois os mecanismos se autoperpetuam. Desta forma, quanto mais precoce o tratamento, maior a chance de êxito. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento, no nosso meio, pode chegar a seis anos, conforme a experiência da Bahia.

TRATAMENTO

O estabelecimento de evidências clínicas para o tratamento da dor é dificultado pela falta de correlação entre dano estrutural, função e sintomas. A comparação entre modalidades de tratamento deve levar ainda em conta o tempo de início, o fator etiológico e a presença de cofatores, como o tabagismo na gênese da dor. Poucos estudos levam em conta esses fatores, e ainda assim sua comparação é dificultada pelas diferentes classificações de estadiamento empregadas. Há ainda a superposição do efeito placebo, que ocorre em 30% dos pacientes.¹

O ponto principal para o tratamento é a abstinência alcoólica. O álcool atua como agressor direto ao pâncreas, aumentando o estresse oxidativo pericelular e os processos inflamatórios com ativação das células estrelares, além de promover estímulo secretório e modificações na composição do suco pancreático, aumentando a obstrução intracanalicular.^{1,2,4,6}

Pacientes que continuam a beber dificilmente atingirão um controle satisfatório da dor. O tabagismo é outro fator importante na manutenção dos estímulos dolorosos, com a nicotina sendo fator direto de ativação neuropática, sendo um item de mudança comportamental mais difícil que a abstinência alcoólica. Pacientes com pancreatite crônica e tabagismo devem se submeter a tratamento antifumo, inclusive com suporte medicamentoso.^{1,4}

Quanto à dieta, a possibilidade de suplementação enzimática modificou o paradigma de supressão de gorduras, o que dificultava o consumo de calorias suficientes para o alcance do valor energético total diário.

Atualmente, propõe-se dieta com composição semelhante à de indivíduos normais quanto ao consumo lipídico, acompanhada do fornecimento de pancrelipase em quantidade suficiente para o processo digestório.

O consumo de alimentos com potencial antioxidante tem sido proposto como importante estratégia no controle da dor, com respaldo em estudos controlados. Em nosso meio, avaliando-se 82 pacientes com PC, a melhora da dor esteve correlacionada à melhora global do estado nutricional e ao consumo energético diário adequado, mas não ao consumo de Vitaminas A, C e E, nem Zinco ou Selênio.^{1,2,4,6}

Isso pode explicar o sucesso empírico obtido com a suplementação de enzimas no controle da dor. Advoga-se que essa suplementação, através da inibição do peptídeo liberador de colecistocinina, exerceria controle do estímulo secretório, com redução da dor.

Os resultados no uso de enzimas divergem entre os trabalhos. O controle da dor seria mais eficiente através do uso de enzimas não microcapsuladas. Os poucos estudos que

chegaram a essa conclusão, entretanto, não estabelecem parâmetros adequados para comparação entre os grupos em uso de enzimas microcapsuladas ou sem cobertura.^{1,4,6}

Em nossa experiência, a administração de enzimas microcapsuladas tem sido eficiente no controle da dor pancreática, em associação com a melhora do estado nutricional e da qualidade de vida.

A ausência de resposta à suplementação pode ser decorrente de inativação pela acidez gástrica ou ao uso em subdoses. É interessante, nessas circunstâncias, associar um inibidor de bomba de próton e ajustar as doses, incluindo todas as refeições do dia, inclusive os lanches.^{1,6}

Quanto ao uso de analgésicos, a melhor estratégia é seu uso escalonado. O uso de dipirona e paracetamol pode ser útil nas dores mais leves, e analgésicos opioides estão indicados para as dores moderadas ou intensas, aferidas por escala analógica.^{1,2,4}

A despeito de um potencial risco de agravamento dos sintomas em função de provocar espasmo do esfíncter de Oddi, esse efeito, visto em ambiente experimental, não foi demonstrado na clínica. O uso de codeína associada ao paracetamol dá conta da maioria dos casos.

Casos mais intensos podem ser controlados com tramadol. Meperidina se associa à maior drogadição, devendo ser evitada. Na vigência de dor resistente aos opioides, as medicações de efeito central analgésico podem ser empregadas. A amitriptilina em doses baixas, associada aos analgésicos, bloqueia, em nível do sistema límbico, a passagem de estímulos viscerais para o córtex cerebral, provavelmente por ação serotoninérgica, além de seu leve efeito anticolinérgico.^{3,5}

Dores crônicas intensas necessitam do uso de analgésicos para dor neuropática, tais como gabapentina ou pregabalina. A dose de pregabalina 75 mg, duas vezes, ao dia é empregada com sucesso, podendo atingir 300 mg/dia. A pregabalina tem efeito GABAérgico, lembrando-se que o efeito do álcool no SNC é também através desse neurotransmissor, devendo ser usada com cautela em pacientes que continuam bebendo.^{3,7}

O efeito colateral mais temível da pregabalina, entretanto, é a hipoglicemia, sobretudo em pacientes com uso concomitante de insulina. Uma vez que pacientes com PC não têm síntese adequada de hormônios antagonistas da insulina, como glucagon, e podem ter neuropatia autonômica, gerando déficit de liberação de catecolaminas, a hipoglicemia pode ser grave levando ao coma e ao óbito.⁷

A ausência de resposta ao tratamento medicamentoso deve ser abordada inicialmente através da busca de complicações concomitantes; uma vez afastada a persistência de uso de álcool e tabaco, e na vigência de uso adequado de medicações.

A possibilidade de úlcera péptica deve ser cogitada, uma vez que, em pacientes com PC, há redução da secreção de bicarbonato no suco pancreático, reduzindo a neutralização do ácido gástrico. A presença de pseudocistos ou cistos de retenção, mesmo de pequeno tamanho, sobretudo em topografia de cabeça de pâncreas, pode levar à persistência da dor.

A ocorrência de neoplasia de pâncreas associada não pode ser negligenciada nos casos de dor refratária, considerando-se a maior incidência desse tumor em pacientes com PC.

TRATAMENTO INTERVENCIONAL

O tratamento intervencional consiste em procedimentos de drenagem ou ablação pancreática e neuroablação. A drenagem pancreática endoscópica estaria indicada nos casos de clara obstrução do ducto pancreático principal. O uso de *stents* pancreáticos promove melhora temporária e complica-se com piora da obstrução e agudizações, e vem sendo evitado.^{1,6,8}

A litotripsia extracorpórea, indicada para os casos de obstrução ductal causada por cálculos, teve resultados decepcionantes, inclusive após tentativas de uso em nosso meio.

A abordagem cirúrgica, com resultados superiores a 70% de alívio sintomático, tem sido indicada com ou sem ablação cefálica do pâncreas. Embora usualmente empregada em casos refratários ao tratamento clínico, com dilatação do Wirsung, os novos estudos fisiopatológicos referentes à dor pancreática neuropática sugerem melhores resultados em casos mais precoces.^{9,10}

Temos indicado cirurgia com bons resultados em pacientes com dor persistente sem dilatação importante do Wirsung. A abordagem cirúrgica, embora deva ser feita por cirurgiões experientes, pois dependente de curva de aprendizado, tem atualmente índices de mortalidade baixos, embora a morbidade, sobretudo representada pelas fistulas pancreáticas, permaneça como complicação ameaçadora.^{1,6,9,10}

Uma das principais complicações cirúrgicas, entretanto, é a piora da insuficiência endócrina do pâncreas com instalação do diabetes, nem sempre prevista em função das dimensões da ablação praticada, tendo em vista a disfunção pancreática prévia.^{1,10}

Os procedimentos paliativos de neuroablação, através da destruição ou bloqueio do plexo celíaco, podem ser adotados nos casos refratários, com pior prognóstico cirúrgico, pela via percutânea, guiada por bioimagem por toracoscopia ou por abordagem cirúrgica.^{1,2,4,6}

O bloqueio ou destruição do plexo celíaco raramente tem resultados permanentes, necessitando de repetições por

vezes com intervalos semestrais, sendo considerada uma terapia paliativa de última escolha na abordagem da dor.

PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS

Procedimentos tais como acupuntura, técnicas de relaxamento e meditação, eletroestimulação percutânea, têm sido indicados, inespecificamente, para casos de dor crônica, com resultados variáveis e sem previsibilidade, dependentes dos pacientes.⁴

CONCLUSÕES

A dor pancreática é o sintoma cardinal da PC, ocorrendo em mais de 80% dos casos, tendo origem multifatorial e levando à autopetuação por mecanismos de rearranjo neural.

A abordagem da dor é um dos objetivos principais do tratamento da PC. Abstinência alcoólica e do tabaco são passos essenciais para o controle da dor. A suplementação enzimática tem sido empregada na maioria dos casos com bons resultados empíricos, embora as evidências científicas para seu uso não sejam completamente estabelecidas. As medidas dietéticas resumem-se ao consumo de alimentos com potencial antioxidante, devendo ser evitadas dietas muito restritivas. A analgesia deve ser escalonada conforme a intensidade da dor, abrangendo de analgésicos comuns às medicações empregadas na dor neuropática.

A refratariedade da dor ao tratamento deve ser abordada inicialmente na busca de complicações concomitantes. O tratamento endoscópico não parece ser muito eficiente no controle da dor. O tratamento cirúrgico é eficiente no controle da dor, devendo ser cogitado precocemente nos casos de dor intensa.

REFERÊNCIAS

1. AGA Technical Review Treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 115(3): 765-776, 1998.
2. Gachago, G et al. Pain management in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 14(20):3137-3148, 2008.
3. Gilron, I et al. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment.
4. Moran, R et al. Pancreatic Pain. 2015. *Curr Opin Gastroenterol*, 31:407-415; 2015.
5. Olessen, S.S et al. Pain-associated adaptive cortical reorganization in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 10(6):742-51, 2010.
6. Pitchumoni, C.S. Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and management of pain. *J. Clin. Gastroenterol.* 27(2):101-7, 1998.
7. Rosenquist, E.W. Overview of treatment of chronic pain. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acesso em 19 de agosto de 2015).
8. Talukdar R, et al. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol* 2013. 19(38):6319-28.
9. Yang, C.J. et al. Surgery for chronic pancreatitis: the role of early surgery in pain management. *Pancreas*, 2015. 44(5):819-23.
10. Zhou, Y et al. Frey procedure for chronic pancreatitis: Evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: A meta-analysis. *Pancreatology*, 2015; 15(4): 372-9.

Insuficiência Exócrina na Pancreatite Crônica

JOSÉ GALVÃO-ALVES¹

Insuficiência exócrina do pâncreas define-se como um distúrbio da função de secreção de enzimas acinares (lipase, amilase, e proteases) e da produção ductal de bicarbonato.

A pancreatite crônica (PC), em especial a de etiologia alcoólica, é a principal causa de insuficiência exócrina do pâncreas (IEP) no mundo ocidental em adultos e esta deve ser sempre considerada neste grupo de pacientes¹.

A expressão clínica da insuficiência exócrina é um evento geralmente tardio na PC alcoólica (após 10 anos do início da doença) e ainda mais na PC de outra etiologia – 20 a 30 anos. Isto se deve à grande reserva pancreática em que se observa que a esteatorreia (7 gramas de gordura fecal/dia) só é percebida após a destruição de sua função exócrina em 90% ou mais². A digestão de gordura no intestino delgado é resultado principalmente da ação combinada de lipase pancreática e seus cofatores, em especial

1. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Docente do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá e Responsável pelas Disciplinas de Propedêutica Médica e Gastroenterologia.

a colipase e ácidos biliares. A lipase é a mais instável das enzimas pancreáticas. A amilase em quantidade significativa e as proteases em mais de 20% são recuperadas no íleo terminal ao passo que a lipase está presente em menos que 1%. Isto se deve ao fato da lipase ser altamente sensível à atividade proteolítica das enzimas tripsina e, principalmente, quimiotripsina.

A lipase é também inativada em pH ácido, o que é comum no portador de PC em razão da pobreza de bicarbonato no suco pancreático.

Agravando os fatores acima citados tem-se o fato de os mecanismos não pancreáticos de secreção de lipase serem muito pobres (lipase gástrica e lingual). Logo, quando da insuficiência exócrina do pâncreas, a má-absorção de gordura e os micronutrientes lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) serão os mais prejudicados. A consequência é perda calórica, emagrecimento, desnutrição, hipovitaminoses e, mais recentemente em avaliação do estado nutricional, tem-se incluído a mensuração de zinco, cálcio, magnésio, tiamina e ácido fólico que, por vezes, estão reduzidos³.

Estas deficiências têm sido vistas em paciente aparentemente bem nutrido e até com sobrepeso.³ Aproximadamente 50% dos pacientes com PC desenvolverão esteatorreia, em torno de 10 a 12 anos do início da doença, e este início nem sempre é fácil de determinar. Acreditamos que tanto o início da PC (diagnóstico precoce) quanto o início da má-absorção sejam diagnosticados tardiamente.⁴

Estudos randomizados e placebo têm mostrado que o tratamento com suplemento de enzimas pancreáticas melhora a esteatorreia, observada pelo aumento da absorção de gordura, redução da excreção de gordura fecal, diminui o peso e a frequência de evacuação e melhora a consistência das fezes.

A reposição enzimática diminui os distúrbios de motilidade observados na insuficiência exócrina do pâncreas, decorrentes da liberação anormal de colecistoquinina (CCK) e polipeptídeo pancreático (PP) que tem, como consequência, um maior tempo de esvaziamento gástrico, alteração da motilidade antroduodenal e dismotilidade da vesícula biliar com redução de seu débito. Estes fatores contribuem para a diarreia da PC⁵.

Embora incomuns sob o ponto de vista clínico, as deficiências de vitaminas A, D, E e K podem cursar com diminuição da visão noturna, osteoporose, ataxia cerebelar e aumento do tempo de protrombina, respectivamente. Ênfase importante tem-se dado à osteopenia e osteoporose neste grupo de pacientes⁵.

Em adição, pode-se observar carência de vitamina B₁₂ em razão de sua menor liberação de complexo B₁₂ - Fator Intrínseco e supercrescimento bacteriano, comum na PC.

Com a reposição enzimática, notaria ganho de peso, aumento de micro e macronutrientes, porém, com associação de dieta e reposição vitamínica adequadas.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

A pedra angular da terapêutica da Insuficiência Exócrina do Pâncreas recai sobre a reposição enzimática e o suplemento de micro e macronutrientes. Deve-se adotar uma dieta frequente, balanceada, em pequenos volumes, sem sobrecarga de gorduras mas não hipolipídica, pois isto a torna pouco palatável e aumenta o risco de déficit de ácidos graxos essenciais, como o ácido linoleico e de vitaminas lipossolúveis O uso de tabaco e álcool devem se extintos.

As enzimas pancreáticas de origem suína são consideradas a melhor opção para o tratamento da insuficiência exócrina do pâncreas e, quando com revestimento acidorresistente, não serão degradadas no estômago, podendo atingir o duodeno, seu principal local de ação. Pancreatina e pancrelipase são as duas formas primárias de lipase disponíveis^{6,1}.

As enzimas bovinas são indicadas para aqueles que não podem usar a suína, por motivos alérgicos ou religiosos, e contam com 75% menos lipase, o que limita seu uso em casos de esteatorreia.

Preparações de enzimas pancreáticas originárias de micróbios (fungo e bactérias) também existem e parecem resistentes à degradação ácida do estômago. No entanto, a lipase fúngica é rapidamente degradada no duodeno por ácidos biliares e proteases. Já a lipase bacteriana mostra-se estável em ambos, estômago e duodeno, podendo no futuro ser utilizada com sucesso.

Gens de lipase humana têm sido transferidos e expressados por adenovírus recombinante, no entanto, aguardam-se pesquisas futuras. Uma outra característica do suplemento enzimático é a capacidade de ser transportado através do antroduodeno junto com o alimento triturado no estômago. Isto se consegue com os compostos na forma de microesferas (1-2 mm de diâmetro) que são transportados juntos ao quimo gástrico.

Por fim, a dose ideal de lipase em caso de insuficiência exócrina do pâncreas diagnosticada é de 25.000 a 50.000 unidades, de acordo com a nomenclatura farmacêutica

americana (U. USP) ou europeia (U.F. Eur.), administradas durante as duas principais refeições e 25.000 U nas ingestas menores (café e lanche)^{1,6,7}

Um estudo recente, prospectivo, comparou a ingestão de enzima antes, durante e após as refeições e não houve diferença de eficácia quando ingeridas durante e após, mas ambas foram superiores aos que ingeriram antes da refeição. Portanto recomendamos o uso durante a refeição⁹.

Em caso de insucesso da reposição enzimática em doses convencionais, devemos dobrar a dose e/ou associar um bloqueador H2 de histamina (ranitidina 150mg 2 vezes ao dia) ou um inibidor de bomba de prótons (omeprazol ou pantoprazol 40 mg/dia). Se apesar disso o quadro diarreico se mantiver, deve-se investigar a presença de enteroparasitoses (giardíase ou estrogiloidíase) e supercrescimento bacteriano. O suplemento de cálcio, magnésio, ácido fólico, vitaminas hipossolúveis e B12 dependerão da carência específica de cada, avaliadas quando de suas mensurações sanguíneas⁹.

QUANDO INICIAR A TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA PANCREÁTICA

Desde o início da reposição enzimática em meados do século XIX por Fles (1864) até os nossos dias, não há consenso em que momento iniciar a administração de enzimas na IEP no portador de Pancreatite Crônica (Lohr)⁸.

Durante o final do século passado, muitos utilizavam a esteatorreia como indicador da terapia. Atualmente acredita-se que, na PC, com sintomas apenas dispeptico já devemos introduzir a lipase pancreática. Isto melhoraria também estados de carência de macro e micronutrientes.

Esperar, para iniciar a terapêutica, que exista esteatorreia, emagrecimento e desnutrição nos parece por demais tardio.

EFEITOS COLATERAIS

Reações alérgicas a proteínas suínas podem ocorrer. Hiperuricemia e hiperuricosúria com cristalúria e disúria têm sido descritas em pacientes com fibrose cística (FC) em uso de suplemento enzimático. Colopatia fibrosante tem sido descrito em crianças com FC usando 24.000 unidades de lipase/kg/dia. Estudos recentes têm demonstrado que, para tal efeito, estaria relacionado com enzima que tem altas doses de copolímero metacrílico, usado como revestimento resistente ao ácido.

COMO MONITORAR A RESPOSTA CLÍNICA

Finalmente, devemos considerar na fase terapêutica inicial a avaliação periódica (1-2 meses) de nossos pacientes em uso de reposição de enzimas e/ou micronutrientes.

Observar a resolução ou melhora dos sintomas como dispepsia, diarreia, esteatorreia e medir o peso com avaliação do índice de massa corporal (IMC).

Mensuração laboratorial de nutrientes como as vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), B12, tiamina, ácido fólico, albumina, pré-albumina, lipidograma, cálcio e magnésio¹⁰.

O acompanhamento cuidadoso nos permitirá o melhor manuseio da reposição enzimática bem como a necessidade de mudanças terapêuticas nutricionais.

REFERÊNCIAS

1. Lindkuist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (42): 7258-7266.
2. Di Magno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency.
3. Lindkuist B, Dominguez-muñoz JE, Luacis-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2012;12:305-310.
4. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff, et al. The different course of early-and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-1487.
5. Sonnenday CJ. Disorders of the Exocrine Pancreas. IN: Hammer GD and McPhee SJ. *Pathophysiology of Disease*. New York: McGraw-Hill Education, 2014:427-453.
6. Dominguez-muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: When is it indicated, what is the goal and how to do it? *Adv Med Sci* 2011; 56:1-5.
7. Hoffmeister A et al. Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and metabolic Diseases. (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012;50:1176-1224.
8. Lohr JM. *Exocrine pancreatic insufficiency*. 2nd Edition. Bremen: UNI-MED Science, 2010:91.
9. Gupta A and Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:500-505.
10. Hart PA and Conwell DL. Challenges and Updates in the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pancreas* 2016; 45(1):1-4.

Terapêutica da insuficiência endócrina

COLUMBANO JUNQUEIRA NETO¹

DIABETES

O diabetes *mellitus* (DM) secundário ou tipo III é uma grave complicação, que pode surgir no seguimento clínico de várias doenças pancreáticas de curso prolongado ou mesmo preceder o diagnóstico etiológico definitivo do comprometimento pancreático.

No momento do diagnóstico, as causas evidentes do envolvimento pancreático incluem: traumatismo do pâncreas, hemocromatose, mucoviscidose, câncer de pâncreas e as pancreatites crônicas associadas ao etilismo crônico, doença autoimune, pancreatite tropical e desnutrição grave. Outras vezes, o diabetes secundário surge sem que se tenha um comprometimento pancreático tão evidente quando surge em pacientes idosos (>70 anos), com peso normal e ausência de antecedentes familiares de pancreatopatia ou associados a um déficit exócrino pancreático. A pancreatite crônica calcificante (PCC), associada ao etilismo crônico, é causa frequente de DM secundário e está diretamente relacionada ao tempo de curso da doença³⁻⁶. Pode surgir na fase inicial do diagnóstico principalmente nas formas oligosintomáticas ou indolores.¹⁸

A frequência estimada dos distúrbios da glicorregulação na PCC está em torno de 25 a 30 % em cinco anos, de 40 a 65% em 10 anos e de 43 a 80% após 15 anos do diagnóstico.⁵⁻⁶⁻⁷⁻¹⁰ O risco de diabetes insulino-dependente é de 12%-24% e 36% nos respectivos períodos de doença¹⁰. Vários estudos epidemiológicos demonstraram que o surgimento dos cálculos pancreáticos nos exames de imagens está relacionado ao agravamento da função endócrina e o surgimento do diabetes.^{5,6,10}

As ressecções pancreáticas distais (corpo e cauda) podem agravar os riscos de diabetes. As pancreatectomias esquerdas estão associadas à diabetes em 60% após cinco anos contra 36% das duodenopancreatectomias³. O papel das derivações Wirsungo-jejunais precoces como fator protetor no surgimento de diabetes é discutível³⁻¹⁹.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Na hemocromatose existe uma insulino resistência secundária à sobrecarga de ferro intra-hepático e nas ilhotas

pancreáticas, ocasionando um déficit da secreção insulínica associada ao aumento da resistência insulínica periférica em função da sobrecarga de ferro na musculatura³⁴. Na mucoviscidose, a insulinoopenia é secundária à destruição as ilhotas de Langerhans por um fenômeno de fibrose e degeneração gordurosa³⁵. Nas pancreatites crônicas, em que a principal causa é o etilismo (neste caso, pancreatite crônica calcificante), o processo inflamatório crônico peri canalicular difuso evolui, comprometendo tardiamente as regiões centro acinares levando ao déficit hormonal.³⁻³⁶

A fisiopatogenia do diabetes na evolução das PCC está muito provavelmente relacionada aos mecanismos da fibrose e destruição acinar e centro-acinar como demonstram as dosagens do peptídeo C periférico em portadores de PCC com ou sem distúrbios da glicorregulação. Existe uma correlação entre a baixa da secreção da insulina e a secreção exócrina enzimática. Não existem estudos que justifiquem correlacionar o DM secundário à PCC à imunidade humoral ou celular e a fatores genéticos.²⁰⁻²³

ASPECTOS METABÓLICOS

O diabetes secundário à PCC raramente se complica com cetoacidose^{1,4,23} e os acidentes de hipoglicemia são frequentes²⁴⁻²⁵. Não existem estudos comparativos entre o diabetes da PCC e o DM tipo I. A raridade dos acidentes de cetoacidose pode estar relacionada à diminuição paralela de glucagon, que exerce um papel importante no agravamento da cetoacidose do diabetes tipo I.^{18,19,26,27} Também não parece haver diferença significativa na necessidade de insulina entre os pacientes portadores de DM tipo e DM secundário.

COMPLICAÇÕES TARDIAS DO DIABETES

As complicações tardias do diabetes secundário, sobretudo aquelas relacionadas à micro angiopatias, são menos frequentes e mesmo a retinopatia e a glomerulopatia são descritas como as de menor gravidade. O espessamento da membrana basal capilar, que é um bom marcador da micro angiopatia diabética, é encontrada em apenas 15% dos pacientes com DM secundário contra 98% descritas no

1. Gastroenterologista e Endoscopista do Gastrocentro Brasília - DF, Preceptor do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital de Base do DF, Escola Superior de Ciências da Saúde do DF, Titular de FBG-GEDIIB- SOBED-SBUS, Assistente estrangeiro da Universidade de Aix-Marseille França.

DM tipo I³¹. A retinopatia é observada entre 7 a 48% dos DM^{29,30,32,33}. A porcentagem de retinopatia foi observada em 48% após oito anos de DM secundário³³. A nefropatia é observada apenas após 10 anos de doença instalada seja nos DB secundários ou no DM tipo I. Estudos sugerem que a micro angiopatia diabética e suas complicações estão mais relacionadas aos desequilíbrios metabólicos do DB do que as desordens imunológicas ligadas ao DM tipo I.

Na ausência de tratamento específico para a PCC de lado, a corticoterapia para as PC autoimunes e o tratamento do fator obstrutivo canalicular das pancreatites crônicas obstrutivas, relacionadas às estenoses cicatriciais pós-pancreatites agudas e a pequenos tumores intracanaliculares, modificar a história do DM no curso das PCC se limita a lutar contra os fatores de risco para o surgimento do diabetes e, uma vez diagnosticado, prevenir e tratar as complicações crônicas e agudas.

FATORES DE RISCO

Etiologia

A etiologia alcoólica das PCC parece não estar associada diretamente ao risco de DM nem da insulino-dependência¹.

Complicações da PCC

Estatisticamente, o único fator clínico independente, associado ao risco de DM, é o aparecimento de calcificações¹, todas as outras complicações; crises de pancreatites agudizadas, pseudocistos, estenose duodenal, trombose portal, colestase e hepatopatia, não estão associados a um risco maior de DM¹.

A obstrução canalicular pancreática, acompanhando a destruição parenquimatosa acinar, joga um papel menor no surgimento de DM no curso das PCC¹¹.

Cirurgia Pancreática

As melhores séries publicadas, comparando as duodeno pancreatectomias cefálicas e o risco de DM não mostraram aumento significativo. As pancreatectomias cefálicas sem duodenectomias mostraram melhores resultados com relação aos riscos de DM provavelmente em função da preservação do eixo entero-insulinico.^{8,9} Nas pancreatectomias esquerdas, a maioria dos estudos mostra um aumento significativo do risco de diabetes¹.

COMPLICAÇÕES AGUDAS DO DIABETES

Hipoglicemia

É mais frequente no curso do DM do PCC do que no DM tipo I.

Principais fatores:

- *Insuficiência da contra regulação adrenérgica ou glucagônica.*
- *Resistência periférica à insulina.*
- *Aporte nutricional não adaptado à atividade física.*
- *Insuficiência hepática associada.*
- *Persistência da consumação alcoólica.*
- *Aporte insulínico excessivo^{2,12-18}*
- *Cetoacidose diabética*

São raras no DM secundário da PCC em função, sobretudo, da hipoglicagonemia relacionada à fibrose parenquimatosa, diferentemente do DM tipo I que cursa com hiperglicagonemia.

As principais causas de cetoacidose nestes pacientes estão relacionadas à:

- *Insulino terapia insuficiente.*
- *Complicações da Pancreatite Crônica Calcificante.*
- *Infecção.*
- *Aporte nutricional excessivo (associado ao aumento do aporte de extrato enzimático).*

TRATAMENTO

A terapêutica específica do diabetes relacionado à pancreatite crônica calcificante não apresenta diferenças marcantes em relação ao tratamento usual dos diabetes tipos I e II: Orientação dietética com aporte calórico de acordo como IMC e índices glicêmicos de jejum e pós prandiais.

Observar a adaptação ao extrato enzimático prescrito, pois muitas formulações não apresentam biodisponibilidade enzimática adequada seja por alteração na conformação espacial da enzima pelo pH gástrico (formulações não protegidas contra o acidez gástrica) ou condicionadas em cápsulas de difícil degranulação, impossibilitando a adequada distribuição junto ao bolo alimentar.

Evidentemente que maior digestibilidade implica em maior absorção de nutrientes com consequente hiperglicemia. Na PCC a necessidade de insulino-terapia é mínima, sobretudo quando existe um déficit concomitante da secreção de Glucagon e em pacientes desnutridos. A utilização de hipoglicemiantes orais é a opção inicial em determinados casos seguida da insulino-terapia cuidadosa de acordo com os níveis glicêmicos dosados em períodos pré prandiais durante toda a jornada; estas dosagens domiciliares poderão auxiliar na posologia adequada de insulina evitando-se assim os frequentes casos de hipoglicemias frequentemente mais graves do que os episódios de hiperglicemias moderadas.²⁸

REFERÊNCIAS

1. Sarles H, Bernard JP, Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 1990; 31:629-32.
2. Markowitz JS, Rattner DW, Warshaw AL. Failure of symptomatic relief after pancreaticojejunal decompression for chronic pancreatitis. Strategies for salvage. *Arch Surg* 1994; 129:374-9.
3. Briani G, Riva F, Midena E, Trevisan R, Sgnaolin E, Jori E et al. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J Diabetes Complications* 1988; 2:50-2.
4. Stone WM, Sarr MG, Nagorney DM, Mollrath DC. Chronic pancreatitis. Results of Whipple's resection and total pancreatectomy. *Arch Surg* 1988; 123:815-9.
5. Rumstadt B, Forssmann K, Singer MV, Trede M. The Whipple partial duodenopancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:1554-9.
6. Warshaw AL. Conservation of pancreatic tissue by combined gastric, biliary, and pancreatic duct drainage for pain from chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1985; 149:563-9.
7. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Damkjær NM, Worning H. The effect of insulin withdrawal on intermediary metabolism in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124:510-5.
8. Mossier-Pudar H et Robert JJ. Diabète de la mucoviscidose. In: *Traité de diabétologie*. Gimaldi A. (éditeur). Flammarion, deuxième édition 2009. p. 918-33.
9. Lång S et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83:849-53.
10. Tattersall S et al. A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. *Intern Med J* 2008; 38:592-8.
11. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, Alberti GM, Smythe P, Alford FP et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 1977; 296: 1250-3.
12. O'Keefe SJ, Canem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:319-23.
13. Sevel D, Bristow JH, Bank S, Marks I, Jackson P. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Arch Ophthalmol* 1971; 86:245-50.
14. Maekawa N, Ohneda A, Kai Y, Saito Y, Koseki S. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Am J Ophthalmol* 1978; 85:835-40.
15. Levitt NS, Adams G, Salmon J, Marks IN, Musson G, Swanepoel C et al. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18:971-4.
16. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:1324-32.
17. Couet C, Gen-ton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Soudax E et al. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8:323-8.
18. Tiengo A, Segato T, Briani G, Setti A, Del Prato S, Devidè A et al. The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 1983; 6:570-4.
19. Marre M, Hallab M, Roy J, Lejeune JJ, Jallet P, Fressinaud P. Glomerular hyperfiltration in type I, type II, and secondary diabetes. *J Diabetes Complications* 1992; 6:19-24.
20. Silva L, Oliveira PB, Troncon LE, Foss MC, Souza CS, Gallo L, Jr. Autonomic nervous function in alcohol-related chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:361-6.
21. Raskin P. Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. *Metabolism* 1978; 27: 235-252.
22. Sevel D, Bristow JH, Bank S, Marks I, Jackson P. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 86: 245-250.
23. Maekawa N, Ohneda A, Kai Y, Saito Y, Koseki S. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85: 835-840.
24. Verdónk CA, Palumbo PJ, Gharib H, Bartholomew LG. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia* 1975; 11: 394-400.
25. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990; 98: 1577-1581.
26. Nealon WH, Thompson JC. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann Surg* 1993; 217:458-66.
27. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999; 230:512-9.
28. Malfertheiner P, Sarr MG, Nelson DK, DiMaggio EP. Role of the duodenum in postprandial release of pancreatic and gastrointestinal hormones. *Pancreas* 1994; 9:13-9.
29. Linde J, Nilsson LH, Barany FR. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:369-73.
30. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Damkjær NM et al. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1990; 39:138-43.
31. Keller U, Szollosy E, Varga L, Gyr K. Pancreatic glucagon secretion and exocrine function (BT-PABA test) in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29:853-7.
32. Bank S. The management of diabetes in the underprivileged, with special reference to pancreatic diabetes. *S Afr Med J* 1966; 40:342-6.
33. Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol* 1975; 64:13-22.
34. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Lund-Andersen H, Parving HH, Worning H. A comparative study of microvascular complications in patients with secondary and type 1 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:815-8.
35. Verdónk CA, Palumbo PJ, Gharib H, Bartholomew LG. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia* 1975; 11:394-400.
36. Choudhuri G, Lakshmi CP, Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop Gastroenterol.* 2009 Apr-Jun; 30(2):71-5.

Avaliar e tratar as complicações vasculares associadas à pancreatite crônica

ANDRÉA DE FARIA MENDES¹; MENDES, JOSÉ GALVÃO-ALVES²

As complicações vasculares da PC, apesar de incomuns, associam-se à elevada morbimortalidade, especialmente se não diagnosticadas precocemente e tratadas de modo adequado. Devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes com PC, evoluindo com sangramento intracavitário e/ou gastrointestinal.

Tais complicações decorrem de lesões da vascularização pancreática ou peripancreática, podendo ser de origem arterial ou venosa. O acometimento vascular de artérias próximas ao pâncreas esplênica, hepática, gastroduo-

denal ou pancreaticoduodenal pode levar à formação de lesão cística vascular denominada pseudoaneurisma. A evolução do pseudoaneurisma é variável, podendo haver sangramento arterial para o interior do pseudocisto (aumento do volume do mesmo), para a cavidade peritoneal (hemoperitônio) ou sangramento para o interior do ducto pancreático (*hemossuccus pancreaticus*).

Nesse último caso, o paciente pode apresentar-se clinicamente com quadro de hemorragia digestiva alta, que varia desde sangramento gastrointestinal intermitente até hemorragia

1. Especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia, Médica da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Serviço do Prof. José Galvão-Alves, Prof. Pós-Graduação de Gastroenterologia/PUC-RJ, Membro Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia e Fellow em Hepatologia – King's College Hospital, Londres. 2. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Docente do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá e Responsável pelas Disciplinas de Propedêutica Médica e Gastroenterologia.

maciça com colapso circulatório e óbito. As complicações vasculares da pancreatite crônica, associadas ao acometimento venoso, resultam de inflamação e trombose da veia esplênica que apresenta anatomia vulnerável por localizar-se próxima à borda infero-posterior do pâncreas podendo desencadear hipertensão portal segmentar, seletiva ou esquerda, com consequente formação de varizes, predominantemente gástricas. Raramente há compressão ou obstrução portal. A obstrução ou a trombose da veia esplênica pode advir de diversas causas, como edema pancreático, fibrose e pseudocisto pancreático, com estase venosa, lesão da íntima e hipercoagulabilidade.

Clinicamente, tais pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sangramento gastrointestinal de intensidade variável (sangue oculto, hematêmese, melena, hematoquezia ou anemia ferropriva).

Os métodos de avaliação por imagem ultrassonografia abdominal com doppler, angiografia por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética e ecoendoscopia são fundamentais para confirmar a suspeita clínica de complicação vascular em paciente com PC. Porém, a angiografia mesentérica permanece com papel expressivo nesse contexto clínico, pois, além de permitir o diagnóstico de tais complicações e localização da origem do sangramento, possibilita conduta terapêutica.

Em pacientes com sangramento proveniente de pseudoaneurisma, a embolização angiográfica está indicada, com o intuito de promover hemostasia definitiva e/ou estabilização hemodinâmica. Quando do insucesso ou indisponibilidade do tratamento angiográfico, o tratamento cirúrgico deve ser feito, apesar de associar-se com alto índice de morbidade e mortalidade.

A esplenectomia é o procedimento cirúrgico mais eficaz em controlar, de forma permanente, o sangramento gastrointestinal por varizes nos pacientes com trombose de veia esplênica e hipertensão portal segmentar.

REFERÊNCIAS

1. Beattie GC, Hardman JG, Redhead D, Siriwardena AK. Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2003; 185: 96.
2. Heider TR, Azeem S, Galanko JA, Behrns KE. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis. *Ann. Surg.* 2004; 239: 876.
3. Marshall GT, Howell DA, Hansen BL, Amberson SM, Abourjaily GS, Bradenberg CE. Multidisciplinary approach to pseudoaneurysms complicating pancreatic pseudocysts: impact of pretreatment diagnosis. *Arch. Surg.* 1996; 131: 278-83.
4. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas.* 2013; 42: 924.
5. Sakorafas GH, Sarr MG, Farley DR, Farnel MB. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 2000; 179(2): 129-33.
6. Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. In: Beger HG, Buchler M, Ditschuneit H, Malfertheiner P (eds.). *Chronic Pancreatitis.* Berlin: Springer-Verlag; 1990. p. 8-14.
7. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990; 170: 411.

Como avaliar e tratar o pseudocisto pancreático^{1,2}

José Marcus Raso Eulálio¹

DEFINIÇÃO

Inicialmente descrito em 1761 por Morgagni, um pseudocisto pancreático pode ser definido como uma coleção organizada, rica em enzimas pancreáticas, que surge como consequência, e permanece após, de um episódio de pancreatite aguda, ou após exacerbação de uma pancrea-

tite crônica. Este se desenvolve quando o ducto pancreático principal ou um dos seus ramos se rompe, liberando secreção pancreática para o retroperitônio ou para os planos peritoniais peripancreáticos. Sua parede se caracteriza por ser formada por uma pseudo-cápsula fibrosa, sem epitélio próprio³. Por muitos anos, foram ainda classificados como pseudocistos, coleções com conteúdo variável, predomi-

1. Doutorado em Medicina (Cirurgia Geral) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil(2002) e Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

nantemente líquido, podendo ou não apresentar material necrótico e debris⁴. Hoje, para que seja pseudocisto, o conteúdo deve ser exclusivamente líquido. Para entendermos esta mudança, é necessário revisarmos inicialmente a definição proposta na classificação de Atlanta de 1992⁵. A definição de pseudocisto nesta classificação era a seguinte:

Coleção de suco pancreático limitada por uma parede de tecido fibroso ou de granulação, que se instala como consequência de uma pancreatite aguda, trauma pancreático ou pancreatite crônica; comumente arredondado ou ovoide, apresenta parede bem definida; requer 4 ou mais semanas após o episódio de pancreatite aguda.

Embora esta classificação tenha sido aceita e sua terminologia tenha sido bem conhecida, um estudo de 2008 mostrava que a mesma já não era universalmente aplicada na literatura.⁴ A possibilidade de ter parede fibrosa ou de granulação sugere etiologias e comportamentos diferentes. O conteúdo naquela classificação podia ser totalmente ou parcialmente líquido, havendo ou não necrose em seu interior.

A tendência para o refinamento do sistema original de modo que a terminologia pudesse refletir as muitas variações nos exames de imagem e as características clínicas que existem em pacientes com pancreatite, levou a mudanças consolidadas na Classificação de Atlanta de 2012⁶². Basicamente, na nova classificação, o pseudocisto é uma *coleção exclusivamente líquida e com parede fibrosa*. As coleções com parede formada por tecido de granulação e conteúdo misto em seu interior secundárias à pancreatite aguda são atualmente caracterizadas como “necrose organizada - *walled off necrosis*”.

A Classificação de Atlanta de 2012⁶² define pseudocisto pancreático da seguinte forma:

“O termo pseudocisto pancreático refere-se especificamente a uma coleção líquida nos tecidos peripancreáticos (ocasionalmente pode ser parcial ou totalmente intra-pancreática). O pseudocisto pancreático é rodeado por uma parede bem definida e não contém essencialmente qualquer material sólido. O diagnóstico, geralmente, pode ser feito por critérios morfológicos. Quando é realizada aspiração do conteúdo do cisto, é frequente encontrarmos aumento da amilase. O pseudocisto pancreático é consequência do rompimento do ducto pancreático principal ou de seus ramos intra-pancreáticos, sem necrose parênquimatososa em seu interior. Esta teoria sugere que o extravasamento de suco pancreático forma uma coleção fluida persistente, localizada, com evolução maior do que 4 semanas. Quando existe material necrótico sólido evidente dentro da cavidade cística, mesmo com a maior parte preenchida por líquido, o termo Pseudocisto não deve ser usado. O desenvolvimento de um pseudocisto pancreático é extremamente raro na pancreatite aguda, assim, o termo pseudocisto pancreático na definição de pancreatite aguda pode mesmo cair em desuso.”

“O pseudocisto também pode surgir no cenário de uma pancreatite necrosante aguda como resultado de uma “Síndrome de Desconexão Ductal”, onde a necrose do parênquima pancreático do colo ou corpo da glândula isola uma porção remanescente distal ainda viável”.

Nessa recente “revolução”, os pseudocistos devem ser distinguidos das: (1) coleções fluidas agudas peripancreáticas; (2) coleções necróticas agudas; (3) necrose pancreática organizada - *walled-off necrosis* - *WON*; e (4) neoplasias císticas do pâncreas.

Coleção Fluida Aguda Peripancreática

Associadas a um episódio de pancreatite aguda edematosa. Não têm cápsula e não penetram o parênquima pancreático, somente o circundam. Contém apenas elementos fluidos e, de regra, não necessitam de qualquer terapia. Em geral, se resolvem com o tempo. Algumas podem desenvolver cápsula fibrosa e, então, se transformar em pseudocistos.

Coleção Necrótica Aguda

Associadas a um episódio de pancreatite aguda necrótica. Envolvem o pâncreas e/ou tecidos peripancreáticos e podem conter elementos sólidos e sangue.

Com o passar das semanas, pode haver liquefação parcial ou total do conteúdo necrótico e desenvolvimento de uma “parede”, cápsula formada por tecido de granulação. A formação da cápsula de granulação muda o status da coleção.

Necrose Organizada (*walled-off necrosis* - *WON*)

Corresponde a uma possível evolução temporal de uma coleção necrótica aguda que não se resolve espontaneamente. Com o passar das semanas, ocorre liquefação parcial ou total do conteúdo necrótico e desenvolvimento de uma “parede”, cápsula, formada por tecido de granulação. A formação da cápsula de granulação determina a necrose organizada (*walled-off necrosis* - *WON*).

A diferenciação entre necrose organizada (*walled-off necrosis* - *WON*) e pseudocisto pode ser particularmente difícil através de tomografia computadorizada. Isso porque os componentes sólidos ou semi-sólidos comuns na necrose organizada são melhor definidos pela ressonância magnética. Essa diferenciação tem implicações práticas, uma vez que o tratamento da necrose organizada possui dificuldades e técnicas específicas.

Finalmente, os pseudocistos devem ser diferenciados dos tumores císticos. Nestes últimos, o tratamento é sempre quando

existe suspeita ou confirmação de malignidade, a ressecção. A diferenciação evita que seja feita uma incorreta drenagem interna de um tumor cístico, tratamento preferencial para a maioria dos pseudocistos sintomáticos ou complicados.

Com definições claras, a seleção de pacientes pode ser mais adequada e focada para a modalidade terapêutica com maior chance de sucesso.

CLASSIFICAÇÃO

D'Egidio e Schein, em 1991, descreveram a classificação dos pseudocistos com base na etiologia (aguda ou crônica), na anatomia ductal, e na presença de comunicação entre o cisto e o ducto pancreático^{6,7,8,9}. Foram definidos três tipos distintos de pseudocistos.

Tipo I ou pseudocisto “pós-necrótico” agudo

- secundário a uma pancreatite aguda, associado com anatomia ductal normal e raramente apresentando comunicação entre o pseudocisto e o ducto.

Tipo II ou pseudocisto “pós-necrótico” crônico

- desenvolvido após agudização de uma pancreatite crônica. Neste caso, o ducto pancreático é doente mas sem estenose, e frequentemente existe comunicação com o ducto pancreático principal.

Tipo III ou pseudocisto de retenção

- desenvolvido em pacientes com pancreatite crônica e, de regra, associado com estenoses e ou obstruções ductais e com comunicação com o ducto pancreático.

Embora historicamente útil, esta classificação não discrimina uma série de possibilidades que pode modificar o tipo de terapia a ser proposto.

Nesse sentido, Nealon e Walser¹⁰ propuseram outra classificação, mais detalhada, composta de sete (07) tipos diferentes, baseada na anatomia ductal e suas relações com o pseudocisto.

Tipo I: ducto normal /sem comunicação com o pseudocisto.

Tipo II: ducto normal com comunicação ducto-cisto.

Tipo III: ducto anormal com estenose e sem comunicação ducto-cisto.

Tipo IV: ducto anormal com estenose e comunicação ducto-cisto.

Tipo V: ducto anormal com obstrução completa “cut-off”.

Tipo VI: pancreatite crônica, sem comunicação ducto-cisto.

Tipo VII: pancreatite crônica, com comunicação ducto-cisto.

Com o advento e aceitação da Classificação de Atlanta de 2012, os pseudocistos passam a ser entidades principalmente associadas à pancreatite crônica. Como as classificações acima mesclam situações em que coleções se formam nas pancreatites aguda e crônica, e incluem coleções que não são consideradas pseudocistos pela nova Classificação de Atlanta (2012)⁶², a tendência é que as mesmas sejam adaptadas ou abandonadas.

De toda forma, para a pancreatite crônica consideramos válidos o tipo III de D'Egidio, e os tipos VI e VII de Nealon.

DIAGNÓSTICO

História e exame clínico de pancreatite crônica, associados com exame de ressonância magnética ou tomografia, evidenciando alterações pancreáticas compatíveis (calcificações pancreáticas, ducto pancreático em rosário, atrofia parenquimatosa) e coleção peri-pancreática exclusivamente líquida com mais de quatro semanas de evolução. Estes são os achados que compõem o diagnóstico típico de um pseudocisto. Nem sempre é tão simples. Por vezes não existe história pregressa de pancreatite e nem sempre a pancreatite crônica exibe calcificações.

A ressonância magnética é o exame ideal para identificação de um pseudocisto uma vez que se caracteriza melhor as coleções organizadas (WONs) secundárias aos processos agudos. Recentemente, foi demonstrado que a tomografia computadorizada identificou 23% de debris em coleções pós-necróticas, enquanto a ressonância magnética identificou os mesmos em 89% dos pacientes^{114,62}. Para o planejamento do tratamento, é importante termos informações detalhadas sobre o ducto pancreático, bem como a relação anatômica entre este e o pseudocisto. A colangiopancreatorrisonância magnética (CPRM) é menos invasiva e será o exame de escolha na maioria dos casos.

Na prática clínica, os exames mais utilizados para o diagnóstico e para a decisão terapêutica são: Tomografia Computadorizada multi-canais, Ressonância Magnética Nuclear com pancreatorressonância, Colangipancreatografia Endoscópica Retrógrada e Ecoendoscopia com punção e biópsia. Estes quatro exames, em conjunto, são capazes de definir a anatomia do parênquima pancreático, do ducto pancreático, as relações anatômicas entre o pseudocisto e suas adjacências, bem como se existe ou não comunicação entre o pseudocisto e o ducto pancreático principal.

A Tomografia Computadorizada é o exame mais disponível e difundido, mas não define tão bem a anatomia do ducto pancreático, nem a presença de debris no interior de uma coleção. Útil no diagnóstico diferencial de lesões parenquimatosas associadas a uma imagem cística.

A *pancreatorressonância* tem a vantagem de não ser invasivo, não possui as complicações da CPER, mas também não oferece o mesmo padrão de detalhe e informação sobre o ducto pancreático. A utilização de secretina para estudo dinâmico aumenta a capacidade da pancreatorressonância fornecer detalhes anatômicos dos dutos pancreáticos, mas raramente está disponível em nosso meio.

ACPER deve ser ponderada cuidadosamente devido às suas complicações, mas, dentre as quatro modalidades acima, é a que oferece a melhor e mais pormenorizada visão anatômica e dinâmica do ducto pancreático. Importante nos casos de suspeita de síndrome de desconexão distal, por ser mais sensível que a pancreatorressonância^{41,42}.

A *Ecoendoscopia* tem a vantagem de poder fornecer material puncionado do interior da coleção para análise bioquímica e citopatológica. Estudos recentes têm comprovado a relevância destas informações para o diagnóstico diferencial e planejamento do tratamento dos pseudocistos.^{3, 15}

Nas coleções peripancreáticas, em que a relação com pancreatite crônica não é evidente, deve ser estabelecido o diagnóstico diferencial entre pseudocisto e neoplasia cística do pâncreas. Neste processo é necessária a compreensão e pesquisa de diversos fatores, como a história da doença, a revisão de exames de imagem antigos quando estes estão disponíveis e, em alguns casos, deve ser feita a análise bioquímica e citológica do líquido peripancreático^{15,16} (tabela 1).

Tabela 1. Diagnóstico diferencial das lesões císticas do pâncreas

	CAS	NCM	CAM	Pseudocisto
CEA	baixo	alto	Alto	Baixo
CA 125	variável	variável	Alto	Baixo
CA 19-9	variável	variável-alto	variável-alto	Variável
Amilase	baixo-alto	baixo-alto	baixo-alto	Alto
Lipase	baixo	baixo	Baixo	Alto

CAS – cistoadenoma seroso; NCM – neoplasia cística mucinosa; CAM – cistoadenocarcinoma mucinoso

Uma neoplasia cística pode resultar em um processo inflamatório moderado do pâncreas que, por sua vez, pode mimetizar pancreatite crônica. Esta situação é particularmente mais frequente nos casos de Tumor Papilar Mucinoso Intraductal.

É importante que toda a história radiológica disponível do paciente seja revista. Uma tomografia abdominal pode definir a presença ou ausência da lesão cística ao longo do tempo. Quando não existe esta possibilidade, os exames de ressonância magnética e ultrassom endoscópico podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Ambos podem revelar septações,

componente sólido dentro do cisto, ou uma comunicação entre o cisto e o ducto pancreático principal.^{15,16,17}

Ressaltamos que a comunicação entre o ducto pancreático principal e o cisto pode ocorrer tanto em uma pancreatite crônica com pseudocisto associado como em uma neoplasia papilar mucinosa de ducto principal. No primeiro caso, em geral, existem outros sinais associados de pancreatite crônica como calcificações e múltiplas estenoses ductais. No segundo caso, a lesão cística se associa com dilatação do ducto principal. Se ainda assim o diagnóstico permanece indefinido, deve ser feita aspiração do cisto com análise citológica e testes bioquímicos.¹⁸

Finalmente, é fundamental termos em mente que as informações sobre a arquitetura ductal podem afetar o tratamento de um pseudocisto, o que justificou o desenvolvimento de diferentes classificações.^{9,10}

Os principais exames utilizados para se obter informações sobre a anatomia ductal pancreática em pacientes com pseudocisto são a CPER e a pancreatorressonância. Não existe consenso sobre a seleção de pacientes, sobre o método, ou sobre o tempo ideal de realização de cada exame. Se apenas um, ou se os dois exames devem ser realizados. Ao considerarmos a drenagem interna *versus* a drenagem percutânea, uma série de casos sugere que a CPER deve ser realizada antes da intervenção para guiar o tratamento.¹⁰

Outro estudo retrospectivo defende a utilização da CPER conforme algoritmo e relata menos efeitos adversos nos pacientes tratados segundo o algoritmo²⁰. Porém, os benefícios de se definir a anatomia ductal com CPER devem ser ponderados com o risco potencial de infecção de uma coleção fluida estéril.

Devido a este risco, a CPER é geralmente realizada imediatamente antes de uma intervenção planejada. A pancreatorressonância oferece uma alternativa não invasiva e pode ter sua qualidade aumentada com a injeção de secretina. Com esta técnica pode ser feita a avaliação detalhada da arquitetura ductal, bem como a avaliação da capacidade funcional do parênquima.

Infelizmente, em nosso meio, a ressonância com secretina é disponível apenas em alguns centros especializados. Não identificamos estudos comparando diretamente a qualidade da informação diagnóstica obtida pela CPER em relação àquela obtida com a pancreatorressonância para o diagnóstico e tratamento de pseudocistos pancreáticos especificamente.

Nossa opinião pessoal é de que a CPER seja realizada caso a Ressonância Magnética e a TC não ofereçam informações suficientes para a decisão terapêutica. A CPER deve ser realizada quando se pondera a drenagem externa de um pseudocisto.

COMO TRATAR UM PSEUDOCISTO PANCREÁTICO?

Princípios gerais: indicações de tratamento dos pseudocistos pancreáticos

Até a década de setenta (1970), o tratamento dos pseudocistos era empírico devido à falta de informações sobre sua fisiopatologia e história natural.

Em 1979, Bradley e cols. publicaram um estudo examinando a história natural de 54 pacientes quanto ao risco de complicações e encontraram relação com o tempo de evolução¹¹. Pacientes não tratados tinham maior risco de complicação (46%) após sete semanas de observação.

E este risco era maior que o risco da cirurgia.¹² Na década seguinte, pacientes cujos pseudocistos não se resolviam em até seis semanas eram submetidos à drenagem entérica com mortalidade de 7% e morbidade > 40%. A terapia cirúrgica predominou até o início dos anos 90 quando dois estudos sugeriram que o risco de complicações estava associado com o tamanho da lesão. Pseudocistos assintomáticos menores que 6,0 cm poderiam ser acompanhados conservadoramente por tomografia. Os demais deveriam ser operados.¹⁹⁻²⁵

No estudo de Vitas e Sarr, curiosamente, sete pacientes com pseudocistos maiores que 10,0 cm foram apenas observados com sucesso. Esta conduta passou a sofrer variações com a introdução da punção percutânea para pseudocistos e para coleções fluidas agudas.²² A carência de parâmetros para indicação deste procedimento e a pouca compreensão das diferenças de comportamento entre pseudocistos, com ou sem comunicação com o ducto pancreático, se associou com alta morbidade e necessidade de tratamento cirúrgico em mais de 30% dos pacientes tratados por punção.²⁰

As linhas de tratamento tradicionais se baseiam em poucos estudos nível III e IV, tornando a evidência destas recomendações limitada²⁶. Em contraste com o tratamento tradicional, guiado por um tamanho e um tempo de duração arbitrários, as evidências recentes indicam que o tratamento endoscópico ou cirúrgico deve ser reservado para os pacientes que desenvolvam sintomas, ou que desenvolvam alguma complicação.

Atualmente, a disponibilidade limitada de estudos clínicos prospectivos sugere que este campo permanece aberto para a pesquisa³³. Como o número de pacientes por instituição é pequeno, um estudo multicêntrico será necessário para responder esta questão.

Quando um pseudocisto se desenvolve, o conhecimento atual sugere que os mesmos podem ser tratados de forma expectante, exceto se apresentarem sintomas ou complica-

ções relacionadas. Estes sintomas geralmente estão relacionados com um efeito de massa do pseudocisto, ou com a resposta inflamatória associada. Eles incluem dor abdominal, saciedade precoce, perda de peso e febre persistente.

As principais complicações são a infecção do pseudocisto, das vias biliares, obstrução pilórica, ruptura para a cavidade peritoneal livre, ou trombose vascular levando à hipertensão portal segmentar. A erosão para vasos adjacentes pode causar um pseudoaneurisma, ou mesmo hemorragia importante para o trato gastrointestinal, ou para a cavidade peritoneal.

A intervenção preventiva está indicada se os achados clínicos e radiológicos indicarem erosão para o hilo esplênico ou um pseudoaneurisma em expansão.

Qual a tendência para o desenvolvimento de complicações ?

O tratamento das complicações dos pseudocistos tem sido pouco abordado em estudos controlados. Consequentemente, as abordagens correntes se baseiam em relatos observacionais e na experiência de alguns cirurgiões.

Pseudocistos gigantes foram definidos por alguns como maiores que 15,0 cm de diâmetro³⁵, ou maiores que 10,0 cm de diâmetro³⁶. A observação inicial de que pseudocistos maiores que 15,0 cm obrigatoriamente necessitariam intervenção não foi corroborada por estudos caso-controle ou coorte.

No estudo caso controle de Soliani³⁶ e colaboradores, 41 pacientes com pseudocistos maiores que 10,0 cm (incluindo 19 maiores que 14,0 cm) foram comparados com 30 pacientes com pseudocistos menores que 10,0 cm. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos no que diz respeito à morbidade, mortalidade ou recorrência após o tratamento. O risco de complicações graves em pseudocistos assintomáticos tem sido referido como <10%^{59,60}.

Baseados nestes estudos limitados, até o momento não existem indicadores clínicos ou achados anatômicos que consigam prever a tendência para complicações, incluindo o tamanho.

Diferentes abordagens no tratamento do pseudocisto pancreático sintomático

Pseudocistos sintomáticos ou com complicações devem ser tratados preferencialmente por drenagem interna. As vias de acesso para drenagem interna incluem Tratamento Endoscó-

pico, Tratamento Cirúrgico Videolaparoscópico, Tratamento Cirúrgico Aberto.

Nos últimos anos, o tratamento endoscópico se tornou progressivamente a opção primária com dois tipos diferentes de abordagem⁴³⁻⁴⁶: (1) drenagem endoscópica transmural e (2) drenagem transpapilar.

A primeira é realizada quando o pseudocisto deforma ou abaula a parede gástrica ou duodenal. A ecoendoscopia, por detectar a espessura da parede e vasos em seu trajeto, é útil para a segurança e efetividade da técnica. A drenagem transpapilar é mais efetiva para pseudocistos de tamanho moderado, próximos da cabeça do pâncreas e com comunicação com o ducto pancreático. Até 85% dos pacientes tratados por estes métodos obtêm bons resultados a longo prazo, desde que se abstenham do uso do álcool.

A despeito do atual sucesso da drenagem endoscópica⁴⁶, os pseudocistos mais complexos continuam a ser abordados preferencialmente por cirurgia. Uma vantagem adicional da cirurgia é a possibilidade de se obter um fragmento da cápsula para análise histológica.

A via laparoscópica tem sido progressivamente mais utilizada.⁴⁷⁻⁵⁵ As abordagens laparoscópicas mais comuns são: (1) a cistogastrotomia com abordagem gástrica através da bolsa omental, (2) o procedimento combinado de laparoscopia e endoscopia, (3) a cistogastrotomia por abordagem anterior do estômago semelhante à técnica aberta, e (4) a cistojejunostomia.⁴⁷⁻⁵⁵

Drenagem Endoscópica x Drenagem Cirúrgica

Existe carência de estudos controlados na literatura em relação a esta questão. O procedimento tradicional por via aberta para pseudocistos sintomáticos, não infectados, é a cistoenterostomia (drenagem interna). Mas mesmo em relação a esta conduta tradicional, não há estudos controlados para guiar a seleção de pacientes ou o tipo de operação. A topografia do cisto e suas relações anatômicas mais próximas são fatores importantes que guiam o cirurgião a optar por uma drenagem gástrica, duodenal ou jejunal.

Entre os estudos retrospectivos, citamos dois que compararam o tratamento cirúrgico e o endoscópico. O primeiro comparou 79 pacientes que apresentaram complicações da drenagem percutânea, endoscópica, ou ambas, com 100 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico somente.²⁷ O trabalho sugere que as complicações são menores nos pacientes com tratamento cirúrgico. Porém o número de pacientes com sucesso no tratamento não cirúrgico é desconhecido.

O segundo, um coorte retrospectivo, comparando 10 pacientes submetidos à cistogastrotomia com 20 pacientes submetidos à drenagem endoscópica transgástrica, não demonstrou diferença nas taxas de sucesso entre os grupos, complicações dos procedimentos ou necessidade de reintervenção.²⁸

A drenagem endoscópica tem sido aplicada para pseudocistos e para necrose pancreática. Baron e colaboradores²⁹, em revisão retrospectiva, drenaram a coleção em 113 de 138 pacientes (82%), com tempo médio de resolução de 40 dias. Pacientes com pseudocistos crônicos (classificação da época do estudo) tiveram maior probabilidade de resolução (59 de 64 pacientes, 92%) que aqueles com pseudocistos agudos (23 de 31 pacientes, 74%, $p = 0,02$), ou necrose (31 de 43 pacientes, 72%, $p = 0,006$).

Na análise multivariada, os pseudocistos crônicos foram marcadores de sucesso da drenagem. Necrose foi um marcador de insucesso, complicações e recorrência. Estes autores demonstraram a viabilidade desta técnica para o tratamento de pseudocistos sintomáticos por endoscopia^{30,37}.

A drenagem endoscópica tem sido descrita pelas técnicas, transpapilar, transgástrica e transduodenal³¹.

A abordagem transpapilar requer que o pseudocisto se comunique com o ducto pancreático principal, e que não haja septações importantes que impeçam a drenagem completa. As estenoses ductais, se identificadas, podem ser dilatadas por balão, após a qual, uma prótese é deixada dentro do ducto pancreático.

Para a drenagem endoscópica transentérica (transgástrica ou transduodenal) ser realizada com segurança, é necessário que seja identificado um abaulamento intraluminal perceptível durante a endoscopia tradicional. Quando isto não é possível, é necessário o apoio do ultrassom endoscópico (USE) na busca de evidências de espessamento parietal e áreas de aderência entre as paredes do tubo digestivo e o pseudocisto. Uma vez que o acesso seja estabelecido, o orifício é dilatado por balão. Um ou mais *pigtails* podem ser deixados com o objetivo de manter a cistoenterostomia. Um estudo prospectivo e randomizado recente sugere que a retirada precoce destes drenos se associa com recorrência do pseudocisto, provavelmente por obstrução ou fechamento prematuro da cistoenterostomia.³²

O uso de grameadores cirúrgicos acoplados ao endoscópio para criar a cistoenterostomia endoscópica poderá, no futuro, superar esta limitação ajudando a criar uma comunicação com o diâmetro adequado³³. A disponibilidade de novas próteses autoexpansíveis e recobertas tem permitido a abordagem de pseudocistos com complexidade crescente. Próteses de longa permanência estão em avaliação em pacientes com Síndrome de Desconexão Distal⁵⁶.

Recente metanálise⁵⁷ avaliou a eficácia e a segurança do tratamento endoscópico dos pseudocistos pancreáticos comparada ao tratamento cirúrgico. De 1375 publicações identificadas até 05/05/2015 incluiu cinco estudos comparativos, com 255 participantes. Três retrospectivos, um caso controle e um randomizado. O grupo Cirúrgico apresentou maior taxa de sucesso (OR, 0.43; 95% CI, 0.20–0.95; P=0.04). Não houve diferença nas taxas de eventos adversos (OR, 0,67; IC 95%, 0,33–1,36; p = 0,27) ou de recorrência (OR, 1,53; IC 95%, 0,37–6,39; p = 0,56) entre os tratamentos endoscópico e cirúrgico. Houve menor tempo de permanência hospitalar e menor custo hospitalar no grupo submetido ao tratamento endoscópico. Concluiu que o tratamento endoscópico deve ser a primeira linha de abordagem para pacientes com pseudocisto pancreático.

É importante o conhecimento da Síndrome de Desconexão Ductal. É definida pela presença de tecido pancreático viável na cauda do pâncreas com destruição do ducto principal na adjacência proximal à cauda. Desta forma, o tecido viável distal produzirá secreção pancreática que não poderá ser conduzida anatomicamente até o duodeno.

Varadajulu *et al.*⁶¹ publicou recentemente estudo unicêntrico, avaliando as drenagens cirúrgica e endoscópica dos pseudocistos. Quarenta (40) pacientes foram randomizados em dois grupos de 20 pacientes e submetidos à cistogastrotomia cirúrgica e 20 pacientes submetidos à cistogastrotomia endoscópica. O objetivo principal foi comparar a taxa de recorrência após dois anos de acompanhamento.

O tratamento endoscópico incluiu a punção transgástrica guiada por ecoendoscopia, e a colocação de duas próteses tipo *pigtail* entre o estômago e o pseudocisto. Colangiopancreatografia endoscópica foi realizada com o propósito de auxiliar a colocação de prótese, transpassando lesões no ducto pancreático, sempre que havia estenose ou rotura sem síndrome de desconexão. Nesse último caso, a prótese transentérica era deixada indefinidamente. A terapia cirúrgica consistiu em cistogastrotomia aberta (não laparoscópica). Em termos de recuperação primária, não houve diferença estatística entre os grupos. Os autores concluíram que a cistogastrotomia cirúrgica não foi superior à drenagem endoscópica a longo prazo, e que esta última era associada a um custo menor, tempo menor de internação e escores de qualidade de vida superiores.

Algumas questões porém, não ficam claras. O diagnóstico foi baseado em tomografia computadorizada, a qual não é o exame ideal para identificação do pseudocisto, uma vez que a ressonância magnética caracteriza melhor as coleções organizadas (*walled-off necrosis* - WON) secundárias aos processos agudos. A proporção de alcoólatras era maior no grupo endoscópico (55% x 20%). Dois pacientes do grupo endoscópico apresentaram rotura ductal e quatro síndrome de desconexão. Estas informações não existem no grupo cirúrgico.

Mesmo com estas dúvidas, este trabalho é o primeiro randomizado que estuda e compara de forma objetiva as opções cirúrgica e endoscópica para o tratamento de pseudocistos. Na metodologia é utilizada a definição mais recente, excluindo necrose organizada e coleções não maturadas.

A definição sobre qual técnica é mais efetiva ainda necessita uma amostragem maior. Atenção especial merece a questão da síndrome de desconexão, em que o tratamento endoscópico deixa indefinidamente uma prótese transgástrica, que aumenta os riscos de infecção e migração da mesma. Nesse caso, em especial, o tratamento cirúrgico permanece como primeira opção e a abordagem endoscópica deve continuar a ser aprimorada.

Embora na maioria dos casos o tratamento endoscópico seja atualmente utilizado como opção inicial, existem situações especiais:

1. Em pacientes nos quais coexiste dor crônica, obstrução biliar ou envolvimento da cauda pancreática, a drenagem endoscópica exclusiva pode não ser o método de escolha.
2. Pacientes nos quais coexiste dor crônica e ducto pancreático dilatado (maior que 1,0 cm tradicionalmente, hoje maior que 7 mm) podem ser tratados com pancreatojejunoostomia. Este procedimento será preferível à tradicional cistoenterostomia por evitar a recidiva, resolvendo o conjunto de anormalidades.³⁸
3. A drenagem cirúrgica tem sido preferida para os pseudocistos gigantes (>15,0 cm) e para aqueles não abordáveis por endoscopia.^{35,36}
4. Pseudocistos sintomáticos pequenos em cauda são preferencialmente ressecados.
5. Eventualmente, pacientes com dor crônica, pseudocisto cefálico e pseudotumor inflamatório em cabeça do pâncreas necessitarão de pancreatectomia cefálica com preservação do duodeno.³⁹
6. Atualmente, os centros que possuem expertise profissional e infraestrutura tecnológica adequada preferem a abordagem endoscópica. Especialmente a abordagem guiada por ecoendoscopia e, quando necessário, apoiada por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. Esta preferência não é uniforme e varia com a avaliação individual de cada caso.

Drenagem Percutânea

Devido a sua morbidade no tratamento de pseudocistos crônicos, a drenagem percutânea tem sido utilizada apenas em situações especiais. Morton¹⁹, em um coorte relevante, mostrou que a drenagem percutânea está associada com alta mortalidade, tempo prolongado de internação e maior incidência de complicações que a drenagem cirúrgica. Numerosos estudos observacionais indicam que esta técnica, embora aparentemente conveniente para o médico

e para o paciente, só deve ser realizada em pacientes com pseudocistos que radiologicamente estejam associados com anatomia ductal normal (raros casos associados com pancreatite aguda), ou em casos em que comorbidades associadas tornem a cirurgia um procedimento de alto risco.

A tendência atual é buscar o tratamento através de abordagem única, seja ela endoscópica ou cirúrgica, sem necessidade de drenagem percutânea prévia. Os principais preditores de falência da drenagem percutânea são a obstrução ductal súbita ("cut-off"), comunicação entre o cisto e o ducto pancreático e associação com pancreatite crônica.^{10,34}

A drenagem percutânea raramente é adequada para pacientes com pancreatite crônica¹⁹. A sepse por infecção do pseudocisto é uma destas situações e será abordada adiante. Pacientes com comunicação entre o ducto e o cisto, estenoses ou obstruções apresentam resultados insatisfatórios com a drenagem percutânea e devem ser tratados por endoscopia ou cirurgia.^{10,40}

Tratamento de complicações incomuns associadas aos pseudocistos pancreáticos?

Complicações incluindo hemorragia e ruptura podem ocorrer. A hemorragia associada pode ser controlada com embolização endovascular do vaso afetado, que geralmente é um ramo da artéria esplênica ou gastroduodenal. Alguns pseudocistos possuem alto risco para hemorragia aguda e devem ser tratados profilaticamente por ressecção cirúrgica. Este é o caso dos pseudocistos de cauda pancreática que incorporam o hilo esplênico.

Embora rara, a ruptura para o peritônio tipicamente resulta em peritonite e requer cirurgia aberta para lavagem da cavidade e drenagem externa da cavidade do pseudocisto. Em alguns casos, a ruptura para cavidade livre não causa peritonite, se manifestando como ascite pancreática.

Nesses casos, o tratamento pode ser conservador e deve incluir nutrição enteral elementar e avaliação clínica e radiológica seriada pela possibilidade de formação de coleções septadas. Na literatura, não existe avaliação sobre os preditores destes eventos provavelmente devido a sua baixa frequência.

Tratamento do Pseudocisto Infectado

A infecção de um pseudocisto pode levar o paciente ao quadro de sepse. Porém, a distinção clínica entre inflamação peripancreática e infecção pode não ser tão simples. A presença de gás dentro de um pseudocisto sugere claramente infecção. Na ausência de evidências definitivas, o

médico assistente deve considerar a aspiração por agulha fina para pesquisa de infecção.

Embora não exista consenso, na nossa opinião, nos casos em que existe desconexão de um segmento pancreático, a drenagem interna é obrigatória e deve ser ponderada sempre como primeira opção terapêutica, mesmo quando coexiste infecção do pseudocisto.

Na presença de comunicação com o ducto pancreático principal, a punção percutânea tem tendência a não resolver a coleção, especialmente em casos de pancreatite crônica, onde coexistem frequentemente outras lesões ductais impondo estenoses e obstruções.

Por outro lado, a infecção do pseudocisto foi por muito tempo considerada uma contraindicação para a confecção de uma cistoenterostomia. A abordagem endoscópica veio simplificar este procedimento e ampliar suas indicações. Atualmente, consideramos a cistoenterostomia endoscópica a primeira opção nestes casos. O limite para não se realizar o procedimento, quando coexiste infecção, é o estado clínico do paciente e a presença de sepse e instabilidade hemodinâmica associada. Nesses casos é mais prudente a abordagem conservadora com drenagem externa.

É importante ressaltar que esta é uma situação incomum no pseudocisto secundário à pancreatite crônica, e quando a mesma ocorre, não há necrose infectada, apenas infecção da coleção exclusivamente líquida já encapsulada. Dessa forma, na maioria das vezes, mesmo na presença de infecção, será possível ser realizada a drenagem interna da coleção. A abordagem endoscópica é particularmente atraente nestas circunstâncias por atingir os objetivos terapêuticos com menor trauma cirúrgico e sem a criação de uma fístula externa de difícil manejo.

CONCLUSÃO

No atual estágio de desenvolvimento do tratamento dos pseudocistos na pancreatite crônica, ressaltamos os seguintes aspectos:

1. Pseudocistos assintomáticos devem ser inicialmente observados;
2. Nos pseudocistos sintomáticos ou complicados, havendo equipe treinada e condições técnicas, a abordagem endoscópica deve preceder a cirúrgica;
3. Na presença de Síndrome de Desconexão Distal, a abordagem cirúrgica permanece como primeira opção, e
4. A abordagem endoscópica para a Síndrome de Desconexão Distal deve continuar a ser estudada e aprimorada em centros de excelência, em estudos controlados.

As mudanças na terminologia abrem novo campo de informações na medida em que estudos futuros versarão sobre grupos mais homogêneos. O debate entre as diversas técnicas está longe de terminar. A compreensão da fisiopatologia e história natural tem auxiliado na escolha da melhor forma de tratamento. O fundamental é que os princípios terapêuticos sejam executados por profissionais experientes e envolvidos com o tratamento da pancreatite crônica como um todo.

REFERÊNCIAS

1. Ridgway PF, Guller U. Interpreting study designs in surgical research: a practical guide for surgeons and surgical residents. *J Am Coll Surg* 2009; 208:635-645.
2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Available at: http://www.cebm.net/index.aspx?o_1025. Accessed January 9, 2009.
3. Cannon JW, Callery MP, Vollmer CM Jr. Diagnosis and Management of Pancreatic Pseudocysts: What is the Evidence? *J Am Coll Surg*. 2009 Sep; 209(3):385-93
4. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008; 95: 6-21.
5. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586-590.
6. van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: an international interobserver agreement study. *Pancreatology* 2008; 8:593-599.
7. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820-828.
8. Maringhini A, Uomo G, Patti R, et al. Pseudocysts in acute nonalcoholic pancreatitis: incidence and natural history. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1669-1673.
9. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg* 1991; 78: 981-984
10. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg* 2002; 235: 751-758
11. Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg* 1979; 137:135-141.
12. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992; 111:123-130.
13. Warshaw AL, Rattner DW. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria. *Ann Surg* 1985; 202:720-724.
14. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170: 411-417.
15. G. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal C P, et cols Cystic Lesions of the Pancreas A Diagnostic and Management Dilemma *Pancreatology* 2008;8:236-251.
16. Scheiman J M. Management of Cystic Lesions of the Pancreas. *J Gastrointest Surg* (2008) 12:405-407.
17. Warshaw AL, Rutledge PL. Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* 1987;205:393-398.
18. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-1336.
19. Morton JM, Brown A, Galanko JA, Norton JA, Grimm IS, Behrns KE. A national comparison of surgical versus percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts: 1997-2001. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:15-20
20. Ahearne PM, Baillie JM, Cotton PB, et al. An endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-based algorithm for the management of pancreatic pseudocysts. *Am J Surg* 1992; 163:111-115; discussion 115-116.
21. Heider R, Meyer AA, Galanko JA, Behrns KE. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients. *Ann Surg* 1999; 229:781-787.
22. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992; 111: 123-130.
23. Cahen D, Rauws E, Fockens P, Weverling G, Huibregtse K, Bruno M. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy* 2005; 37:977-983.
24. Varghese JC, Masterson A, Lee MJ. Value of MR pancreatography in the evaluation of patients with chronic pancreatitis. *Clin Radiol* 2002; 57:393-401.
25. Bradley EL, Clements JL Jr., Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg* 1979; 137:135-141.
26. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:363-370
27. Nealon WH, Walser E. Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas. *Ann Surg* 2005; 241:948-957; discussion 957-960.
28. Varadarajulu S, Lopes TL, Wilcox CM, et al. EUS versus surgical cyst-gastrostomy for management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:649-655.
29. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:7-17.

- 30.** Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, et al. Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2007; 245: 943–951.
- 31.** Harewood GC, Wright CA, Baron TH. Impact on patient outcomes of experience in the performance of endoscopic pancreatic fluid collection drainage. *Gastrointest Endosc* 2003;58: 230–235.
- 32.** Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA, et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:609–619.
- 33.** Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) cystgastrostomy for the treatment of pancreatic pseudocysts (NCT00541593). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed June 29, 2008.
- 34.** Heider R, Meyer AA, Galanko JA, Behrns KE. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients. *Ann Surg* 1999; 229:781–787; discussion 787–789.
- 35.** Johnson LB, Rattner DW, Warshaw AL. The effect of size of giant pancreatic pseudocysts on the outcome of internal drainage procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:171–174.
- 36.** Soliani P, Ziegler S, Franzini C, et al. The size of pancreatic pseudocyst does not influence the outcome of invasive treatments. *Dig Liver Dis* 2004;36:135–140.
- 37.** Coelho D, Ardengh JC, Eulálio JM, Manso JE, Mönkemüller K, Coelho JF. **Management of infected and sterile pancreatic necrosis by programmed endoscopic necrosectomy.** *Dig Dis*. 2008; 26(4):364-9.
- 38.** Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237:614–620.
- 39.** Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228:771–779.
- 40.** Nealon WH, Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237:614–620.
- 41.** Varghese JC, Masterson A, Lee MJ. Value of MR pancreatography in the evaluation of patients with chronic pancreatitis. *Clin Radiol* 2002; 57:393–401.
- 42.** Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC. MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin-echo technique. *Radiographics* 2000; 20:939–957.
- 43.** Baillie J. Pancreatic pseudocysts (part I). *Gastrointest Endosc* 2004; 59:873–879.
- 44.** Baillie J. Pancreatic Pseudocysts (part II). *Gastrointest Endosc* 2004; 60:105–113.
- 45.** Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:7–17.
- 46.** Cahen D, Rauws E, Fockens P, Weverling G, Huibregtse K, Bruno M. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts: long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy* 2005; 37:977–983.
- 47.** Atabek U, Mayer D, Amin A, Camishion RC. Pancreatic cystgastrostomy by combined upper endoscopy and percutaneous transgastric instrumentation. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3:501–504.
- 48.** Gagner M. Laparoscopic transgastric cystgastrostomy for pancreatic pseudocyst. *Surg Endosc* 1994; 8:239.
- 49.** Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:548–554.
- 50.** Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002; 236:149–158.
- 51.** Roth JS, Park AE. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy: the lesser sac technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11:201–203.
- 52.** Siperstein A. Laparoendoscopic approach to pancreatic pseudocysts. *Semin Laparosc Surg* 2001; 8:218–222.
- 53.** Trias M, Targarona EM, Balague C, Cifuentes A, Taura P. Intraluminal stapled laparoscopic cystgastrostomy for treatment of pancreatic pseudocyst. *Br J Surg* 1995; 82:403.
- 54.** Way LW, Legha P, Mori T. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy: the first operation in the new field of intraluminal laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1994; 8:235–239.
- 55.** Obermeyer RJ, Fisher WE, Salameh JR, Jeyapalan M, Sweeney JF, Brunicaudi FC. Laparoscopic pancreatic cystgastrostomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Technol* 2003; 13:250–253.
- 56.** Phillip S. Ge et cols. Pancreatic Pseudocysts Advances in Endoscopic Management, article in press, *Gastroenterol Clin N Am* - (2015) -<http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.003>
- 57.** Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst. *Digestive Endoscopy* 2016; 28:83–91
- 58.** [238] Gouyon B, Levy P, Ruszniewski P, et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41:821–5.
- 59.** Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:411–7.
- 60.** Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery* 1992; 111:123–30.
- 61.** Varadajulu S, Ji YOUNG Bang JY, Sutton BS, Equal Efficacy of Endoscopic and Surgical Cystgastrostomy for Pancreatic Pseudocyst Drainage in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2013; 145:583–590
- 62.** Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut*. 2013 Jan; 62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25
- 63.** Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, et cols. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010 Nov;42 Suppl 6:S381-406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.

Como avaliar e tratar o derrame pleural na pancreatite crônica

RUBENS BASILE¹, CARLOS FREDERICO PORTO ALEGRE²

Derrame pleural na pancreatite crônica é uma das apresentações clínicas dos derrames cavitários na pancreatite crônica; a outra é a ascite pancreática, decorrente de fístulas pancreáticas devido à lesão de um ducto pancreático ou da ruptura de um pseudocisto pancreático.

Os derrames cavitários na pancreatite crônica são justificados por duas teorias: podem surgir do escoamento do suco pancreático anteriormente para o peritônio (ascite pancreática) ou posteriormente para o espaço pleural (derrame pleural) a partir do rompimento do ducto pancreático principal ou um de seus ramos ou, mais raramente, do rompimento de um pseudocisto para a cavidade peritoneal ou torácica, causando ascite de grande monta ou derrame pleural volumoso capaz de dificultar a dinâmica respiratória.

O derrame pleural pode ainda ser justificado pela passagem de sangue e linfa, ricos em enzimas pancreáticas, na intimidade da pleural, causando um pleuritis reacional com derrames de pequena monta. É uma complicação incomum e história recente de pancreatite aguda raramente está presente.

O derrame pleural é mais comum à esquerda e corresponde a um exsudato rico em amilase e lipase. Os pacientes, quando sintomáticos, apresentam-se mais comumente com tosse, dor torácica, dispneia e perda de peso.

O diagnóstico depende de uma grande suspeição clínica e pode ser confirmado por exames de imagem e análise de líquido pleural e demonstrando alto conteúdo de amilase (> 1.000 UI/L) e proteínas ($> 3g/dL$).

Em até um quarto dos pacientes, pode-se verificar a presença simultânea de ascite pancreática e derrame pleural pancreático. Os exames de imagem não invasivos,

como TC helicoidal e a CPRM, (colangiopancreatografia por ressonância magnética) são úteis em se demonstrar calcificações do parênquima pancreático, dilatação e estenoses do ducto de Wirsung e a presença de pseudocisto e fístulas.

A CPRE (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica) é indicada em todos os casos de fístulas pancreáticas internas com derrame pleural na busca de patologia ductal e localização do trajeto fistuloso. Pode ser utilizado como terapêutica invasiva como a colocação de endopróteses.

O tratamento não cirúrgico está indicado em pacientes com derrame pleural de origem pancreática. A base racional do tratamento consiste em diminuir a secreção pancreática exócrina, estimulando, assim, o fechamento do ducto pancreático no local de ruptura.

O tratamento inclui suspensão da ingestão oral, nutrição enteral e o uso de toracocenteses, conforme apropriado, a fim de eliminar o líquido pleural. O uso de octreotídeo, um análogo da somatostatina de ação prolongada, pode ser benéfico em casos selecionados. Recomenda-se o tratamento não cirúrgico durante um período de 2 a 3 semanas, podendo-se observar resolução da entidade clínica em 50% a 60% dos pacientes. No entanto, o sucesso a longo prazo dessas abordagens é incerto.

O tratamento endoscópico com esfínterectomia com inserção de endoprótese pancreática, caso o tratamento conservador não obtenha sucesso, apresenta-se na literatura como procedimento terapêutico seguro e efetivo no fechamento do trajeto fistuloso.

O tratamento cirúrgico baseia-se nos achados da CPRE e reservados aos pacientes que não respondem aos tratamentos clínicos e endoscópicos.

1. Professor de Clínica Médica da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Professor de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá, Professor de Clínica Médica do Centro Universitário de Volta Redonda – UNIFOA, Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia e Titular da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **2.** Membro Titular da FBG, Membro Titular do GEDIIB (Grupo de Estudos das Doenças Intestinais Inflamatórias), Staff 18ª Enfermaria – Serviço do Prof. José Galvão-Alves/Hospital Santa Casa da Misericórdia/RJ, Membro do Ambulatório de DII – Serviço Prof. José Galvão-Alves, Professor de Medicina da UNESA (Universidade Estácio de Sá) e Professor de Pós-Graduação de Gastroenterologia/PUC-RJ.

REFERÊNCIAS

1. Balthazar EJ. Imaging diagnosis of acute pancreatitis. In: Berger HG, Matsuno S, Cameron JL. Disease of the pancreas. New York: Springer. 2008: 201.
2. Galvão-Alves J. Pancreatite Crônica Alcoólica - complicações Análise crítica de 210 pacientes. [Memória à Academia Nacional de Medicina] Academia Nacional de Medicina. Rio de Janeiro, 2004. 57 p. Galvão-Alves J. Pancreatite Crônica Alcoólica - complicações Análise crítica de 210 pacientes. [Memória à Academia Nacional de Medicina] Academia Nacional de Medicina. Rio de Janeiro, 2004. 57 p.
3. Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF, Ornellas AT, Martins Junior EV, Chebli LA, Felga GE, Pinto RJ. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. J Clin Gastroenterol 2004; 38:795-800.
4. Cunha JE, Machado M, Bacchella T et al. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. Hepatogastroenterology 1995; 42:748-51.
5. Gomez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suárez I. et al. Pancreatic ascites study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. Am J Gastroenterol 2003; 98:568-77
6. Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya RN. Internal pancreatic fistulas with pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions: recognition and management. ANZ J Surg 2001; 71: 221-225.
7. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, et al. Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. Gastroenterology 1991; 100:1362.
8. Owyang C, DiMaggio MJ. Chronic pancreatitis. In: Yamada T. Textbook of Gastroenterology. Oxford: Wiley-Blackwell. 2009: 1833-1850.
9. Pai CG, Suvarna D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul; 24 (7):1198-202.
10. Ramos-De la Medina A, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Strategies for surgical treatment of pseudocysts after acute pancreatitis. In: Hans B, Warshaw M, Büchler M, Kozarek R, Lerch M, Neoptolemos J, Shiratori K, Whitcomb D. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Blackwell Publishing. 2008: 359.
11. Subrt Z, Ferko A, Papík Z, Vacek Z, Sedláček Z. A rare cause of mediastinal expansion with a massive pleural effusion. Postgrad Med J 2005; 81: e18.
12. Yeo CJ, Cameron JL. Pâncreas exócrino. In: Townsend MC Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Tratado de cirurgia - As bases biológicas da prática cirúrgica moderna. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004: 1235-1242.

Fístula pancreática interna ascite pancreática

MARIA DA PENHA ZAGO-GOMES¹

INTRODUÇÃO

A ruptura de um ducto pancreático, como vazamento de suco pancreático, é uma complicação resultante de pancreatite aguda ou crônica, neoplasia maligna de pâncreas, ou trauma abdominal, ou após cirurgia abdominal²¹. A interrupção pode ocorrer no ducto principal (ducto de Wirsung) ou nos ductos secundários. O resultado é a formação de ascite pancreática, derrame pleural pancreático, derrame pericárdico pancreático e fístulas pancreáticas externas.

A presença de fístulas para outros locais ou órgãos pode ocorrer, porém é muito rara²¹.

O diagnóstico e tratamento das Fístulas Pancreáticas Internas (FPI) apresentaram modificações nos últimos anos, com a melhoria das técnicas de imagens não invasivas com cortes finos, como a Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC).

Também ocorreram avanços no tratamento clínico conservador (instituição da nutrição enteral e o uso análogos da somatostatina) e o advento de técnicas endoscópicas (pilotomia e colocação de próteses endoscópicas pancreáticas). O algoritmo de tratamento, instaurando progressivamente o tratamento conservador, endoscópico e depois cirurgia orienta corretamente a condução do tratamento¹⁶.

¹. Doutorado em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Unidade do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo.

HISTÓRIA

O primeiro relato na literatura de FPI foram dois casos de ascite pancreática, descrito em 1953 por Smith⁵, 1995), em pacientes com Pancreatite Crônica (PC). Em 1976, Cameron e cols. caracterizaram esta complicação e cunharam o termo “Fístula Pancreática Interna” para definir os derrames cavitários decorrentes da lesão pancreática.

FISIOPATOLOGIA

A formação das FPIs depende de vários fatores, incluindo a etiologia, local e extensão da interrupção, a taxa de secreção de suco pancreático, a localização do extravazamento do suco pancreático em relação aos planos anatômicos, a capacidade da resposta inflamatória sistêmica em conter este extravazamento, e a presença de obstrução à jusante do ducto por estreitamentos ou cálculos. A ruptura de um ducto pancreático, com um pequeno vazamento de suco pancreático de um dos ramos laterais, pode resolver-se espontaneamente²¹.

Aproximadamente 95% dos casos de ascite pancreática ou derrame pleural pancreático estão associados à PC. A fisiopatologia exata para a ruptura do ducto ou pseudocisto é desconhecida. Necrose pancreática localizada, com aumento da pressão intraductal devido à obstrução, seria um mecanismo provável. Calcificação extensa na cabeça do pâncreas causando distorção de canal, obstruindo e levando a elevada pressão intraductal pode ser uma possível causa à ruptura espontânea.

O aumento da pressão dentro do pseudocisto, erosão locais da parede do cisto por autodigestão ou isquemia, e aumento da pressão abdominal são outros possíveis mecanismos de lesão de ductos¹⁴.

Após a ruptura de um ducto pancreático, dependendo do caminho do suco pancreático, pode haver a formação de pseudocistos, FPI ou as fístulas pancreáticas externas. Se as secreções pancreáticas acompanhar em espaços internos, forma-se a FPI.

Uma ruptura anterior do ducto pancreático leva à fuga do suco pancreático para dentro da cavidade peritoneal, com o desenvolvimento de ascite pancreática. Se a lesão for posterior, o suco pancreático é encaminhado superiormente para o mediastino através do hiato esofágico ou aórtico e para a cavidade pleural. As FPIs ocasionalmente podem se comunicar com outros espaços como o pericárdio, brônquio, estômago e intestino delgado ou grosso²¹.

INCIDÊNCIA

A real prevalência de FPI não é conhecida, porém estima-se seu desenvolvimento em 3 a 6% dos pacientes com PC e 6 a 14 % dos pacientes com pseudocisto pancreático apresentam FPI. O derrame pleural na pancreatite crônica é raro, constitui 1% dos casos de derrame pleural².

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O diagnóstico dos derrames cavitários pancreáticos depende de uma grande suspeita clínica. Geralmente, a FPI ocorre mais no sexo masculino, com história de alcoolismo, entre 40 e 50 anos de idade. Cerca de metade dos pacientes não tem história anterior sugestiva de pancreatite. Pseudocisto pode ser visto em cerca de 69 a 77% dos pacientes¹².

Geralmente os pacientes apresentam emagrecimento recente e anorexia. Aqueles com ascite pancreática relatam história de dor abdominal de forte intensidade e aparecimento de aumento de volume abdominal. Frequentemente os pacientes alcoolistas com ascite pancreática são mais novos que os pacientes portadores de cirrose hepática e sem sinais periféricos de hepatopatia crônica^{6,10}.

O exame do líquido livre na cavidade confirma o diagnóstico de FPI; desta maneira, a paracentese abdominal, a toracocentese e a drenagem de líquido mediastinal são mandatórias na suspeita clínica. O aspecto do líquido é sero-sanguinolento e o exame bioquímico demonstra amilase acima de 1000 UI/litro e níveis de proteína acima de 3 g/100ml¹⁰.

A amilase sérica comumente está acima do valor normal pelo fato de haver reabsorção passiva de amilase pela superfície do peritônio e da pleura em uma série de 50 casos consecutivos.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Uma vez o derrame cavitário pancreático é diagnosticado, a fístula pode ser visualizada usando investigação radiológica. A sensibilidade de diversas modalidades de imagem para delinear a fístula é variável, com os valores de 47%, 78% e 80% para a TC, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) e colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), respectivamente².

A CPRE permite avaliação anatômica dos ductos pancreáticos, podendo definir um mapa do sistema ductal e demonstrar o local da FPI. Este método também é importante na terapêutica, pois através da CPRE pode ser feita a papilotomia endoscópica e colocação de prótese pancreática⁹.

A CPRE foi durante muitos anos o método responsável pela localização da FPI e pelo planejamento de estratégias de terapêuticas invasivas. Contudo, este procedimento invasivo, a canalização e a colocação de prótese podem não ser possíveis na presença de estenose ductal e grandes calcificações. CPRE requer sedação e apresenta risco de complicações, principalmente infecção devido ao cateterismo da papila.

Com as novas técnicas de aquisição de imagens com cortes finos, que avaliam o pâncreas e do ducto pancreático com mais qualidade, os exames de imagens não invasivos tornaram-se uma alternativa na detecção de FPI. Com estes métodos não é possível realizar procedimentos, mas as imagens auxiliam na decisão terapêutica.

A TC e CPRM, além da identificação da FPI, também permitem a identificação de atrofia da glândula, dilatação ductal e comprometimento de tecidos peripancreáticos. O uso de ambos, TC e CPRM, aumentam a possibilidade de detecção da FPI. O'Toole e cols.¹⁶, em 2007, estudando uma série de casos, demonstraram que a CT identificou 50% dos casos de fístulas e CPRM conseguiu demonstrar 67% dos locais de ruptura, porém o diagnóstico foi feito em 15/16 pacientes com a combinação das duas técnicas.

O diagnóstico e caracterização da ruptura do ducto é um primeiro passo para seleção de uma estratégia de gestão adequada.

TRATAMENTO CLÍNICO

Como a ruptura dos ductos pancreáticos não é comum, as evidências científicas sobre a conduta clínica são limitadas a relatos de casos e séries de casos. O manuseio envolve a estabilização do paciente, a identificação da anatomia do ducto rompido e do tipo de ruptura e gestão definitiva da interrupção da ruptura. Muito importante é a manutenção de uma boa hidratação, nutrição e equilíbrio de eletrólitos²¹.

Dieta

Após o diagnóstico de FPI, o tratamento convencional deve ser instituído com medidas para diminuir a produção de suco pancreático. Como medida inicial indica-se dieta oral zero. O Consenso da the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, de 2012, recomenda o uso de nutrição enteral na presença de complicações de fístulas pancreáticas, não mais sendo recomendada a nutrição parenteral, exceto em situações especiais¹³.

Quanto à composição dos nutrientes, tanto as fórmulas com nutrição polimérica como a nutrição elementar podem ser utilizadas¹⁵. A nutrição deve ser instituída por sonda naso-entérica ofertando entre 1500 e 2000 calorias¹⁶. Deve ser realizada paracentese ou toracocentese total sempre que houver recorrência do derrame².

Derivados da Somatostatina - Octeotride

O uso de análogos de somatostatina, utilizados como adjuvantes no tratamento das FPI¹⁸, não apresentam evidência científica clara de benefício em diminuir a drenagem e fechar as FPI quando comparado a placebo, porque existe grande dificuldade de análise dos dados, sendo apresentada na literatura relatos de casos¹ com pequeno número de pacientes, variabilidade da dose utilizada nos diferentes trabalhos e heterogeneidade dos pacientes. A medicação mais comumente utilizada é o octeotride, na dose de 100 msg, realizado por via subcutânea, duas vezes ao dia¹¹.

Falência do Tratamento Clínico

Considera-se falência do tratamento clínico quando o paciente mantiver recorrência do derrame cavitário com alto teor de amilase, após 3 semanas de tratamento medicamentoso¹⁶. Usa-se arbitrariamente o tempo de 3 semanas, baseado em primeiros trabalhos que definiram o tratamento clínico entre 2 e 4 semanas. Considera-se falência quando após este tempo reinicia-se alimentação via oral e ocorre a recidiva do derrame cavitário. A falência ao tratamento clínico ocorre entre 33 e 50 % dos casos^{19,20} dos pacientes que são submetidos ao tratamento clínico convencional.

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO

Uma estratégia alternativa ao tratamento convencional dos pacientes com FPI e exame de imagem evidenciando ruptura de ducto pancreático principal é a esfínterectomia pancreática endoscópica com colocação de próteses intra-pancreáticas^{3,4}, ou dreno nasopancreático³.

Teoricamente a colocação de uma prótese no ducto que apresenta lesão de continuidade seria capaz de ocluir parcialmente o local e a esfínterectomia diminuiria a pressão intraductal. A descompressão do sistema ductal pancreático e a colocação da prótese manteriam a drenagem, facilitando o fechamento do trajeto fistuloso⁸. O procedimento consiste em esfínterectomia pancreática e colocação de dreno de polietileno de 5F ou 7F, ou na colocação de dreno nasopancreático. Quando o local da ruptura está situado na cabeça ou corpo do pâncreas, geralmente a prótese ultrapassa o local de ruptura do ducto, porém mesmo em lesões de cauda, a colocação do dreno com descompressão do sistema ductal favorece o fechamento do trajeto fistuloso.

Pai, Suvarna e Bhat, em 2009¹⁷, relatam trabalho com 28 pacientes que apresentavam FPI e receberam, com primeira escolha, a endoterapia pancreática, obtendo controle da fistula em 27 casos (96,4%), com tempo médio de 5 semanas. A prótese foi removida entre 3 e 6 semanas e não houve mortalidade entre os pacientes acompanhados. Os autores consideram esta terapêutica como efetiva, simples e segura

para o tratamento de ascite e derrame pleural pancreático, porém é uma terapêutica que requer profissional e material especializado.

Complicações da endoterapia incluem perfuração de duodeno, sangramento, exacerbação da dor, pancreatite aguda, infecção do fluido, infecção biliar, alteração da morfologia do ducto pela prótese e morte. Dificuldades técnicas como pâncreas *divisum*, localização da ruptura muito posterior, grandes cálculos impedindo boa drenagem ou cirurgias anteriores que impeçam a abordagem da papila podem dificultar o tratamento endoscópico em alguns pacientes¹⁷.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Cirurgia na FPI é sempre difícil devido ao processo inflamatório peripancreático, o envolvimento de vasos mesentéricos, a presença de pseudocistos e abscessos. Nestes pacientes, a identificação do sítio de ruptura é o primeiro passo, para então ser programada uma cirurgia de derivação ou ressecção¹¹.

A cirurgia está reservada aos pacientes que não respondem aos tratamentos clínicos e endoscópicos, ou com complicações nos derrames como infecção. Também é primeira escolha quando há ruptura completa do ducto pancreático principal⁶. A técnica cirúrgica deve ser decidida individualmente, baseada no local de ruptura do ducto ou pseudocisto e nas relações anatómicas estabelecidas⁷. Este procedimento deve ser realizado preferencialmente por cirurgião com experiência em doenças pancreáticas¹⁶.

ALGORITMOS DE TRATAMENTO DAS FPI

Em 2004, Chebli e cols⁶, pesquisadores brasileiros da cidade de Juiz de Fora, MG, publicaram o primeiro algoritmo de tratamento das FPI da literatura mundial (Figura 1), no qual propuseram critérios para decisão da conduta clínica.

Neste algoritmo, após o diagnóstico, o tratamento conservador deveria ser instituído quando houvesse ruptura de ducto secundário ou quando não se observa o local da lesão. Na ruptura parcial do ducto pancreático principal, o tratamento endoterápico deve ser instituído.

Nos casos de ruptura total, o tratamento inicial deveria ser cirúrgico e quando a ruptura for de um pseudocisto, deveria ser tentado o tratamento de drenagem endoscópica como primeira opção. Em falência terapêutica do tratamento conservador, realizar primeiro endoterapia, depois cirurgia.

Em 2009, Kurumboor e cols.¹¹, na Índia, publicaram uma série de casos de 11 pacientes com Pancreatite Crônica Tropical

complicada com ascite pancreática e trataram seguindo o protocolo proposto por eles. Realizou o tratamento nutricional com dieta zero, alimentação com sonda nasoenteral com 1500 a 2000 Kcal/dia e octeotride subcutâneo (100 msg duas vezes ao dia) em 7 pacientes. Em dois pacientes não conseguiram realizar o tratamento endoscópico (múltiplos cálculos e pseudocisto na cabeça de pâncreas). O tratamento endoscópico precoce consistiu na papilotomia e colocação de prótese, ultrapassando ou não o local de ruptura. Dos nove submetidos à endoterapia precoce, cinco tiveram boa resposta e quatro foram à cirurgia, sendo que 1 destes pacientes morreu.

CONCLUSÃO

FPI é uma complicação pouco frequente da PC, porém de alta morbidade e mortalidade. É necessária grande suspeição clínica, porém o diagnóstico é fácil de realizar pois a dosagem de amilase elevada no fluido cavitário confirma a hipótese diagnóstica. Atualmente dieta enteral é a mais importante conduta terapêutica clínica.

A realização de um exame de imagem (CPRM, CPRE ou TC) com a identificação do local de ruptura determina a conduta clínica. Na ruptura de ductos secundários ou quando não é identificado o ponto de ruptura, deve-se optar por tratamento clínico conservador. Nas rupturas parciais, endoterapia. Nos casos de ruptura total, o tratamento inicial deve ser cirúrgico. Quando a ruptura é de um pseudocisto, a drenagem endoscópica é a primeira opção. Na falha do tratamento clínico, a endoterapia com papilotomia e colocação de prótese, ou a colocação de dreno naso pancreático é a opção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Akahane T, Kuriyama S, Matsumoto M, et al. Pancreatic pleural effusion with a pancreaticopleural fistula diagnosed by magnetic resonance cholangiopancreatography and cured by somatostatin analogue treatment. *Abdom Imaging*. 2003;28(1):92Y95.
2. Aswani Y, Hira P. Pancreaticopleural Fistula: A Review. *JOP. J Pancreas (Online)* 2015 Jan 31; 16(1):90-94.
3. Bhasin D K, Rana SS, Siyad I et al. Endoscopic transpapillary nasopancreatic drainage alone to treat pancreatic ascites and pleural effusion. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2006; 21: 1059-64.
4. Bracher GA, Manocha AP, DeBanto JR, et al. Endoscopic pancreatic duct stenting to treat pancreatic ascites. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:710-715.
5. Cameron JL, Kieffer RS, Anderson WJ, et al. Internal pancreatic fistulas: pancreatic ascites and pleural effusions. *Ann Surg*. 1976;184:587-593.
6. Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF, Ornellas AT, Martins Junior EV, Chebli LA, Felga GE, Pinto JR. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2004; 38: 795-800.
7. Cunha JE, Machado M, Bacchella T et al. Surgical treatment of pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 748-51.
8. Farnbacher MJ, Radespiel-Tröger M, König MD, Wehler M, Hahn E,

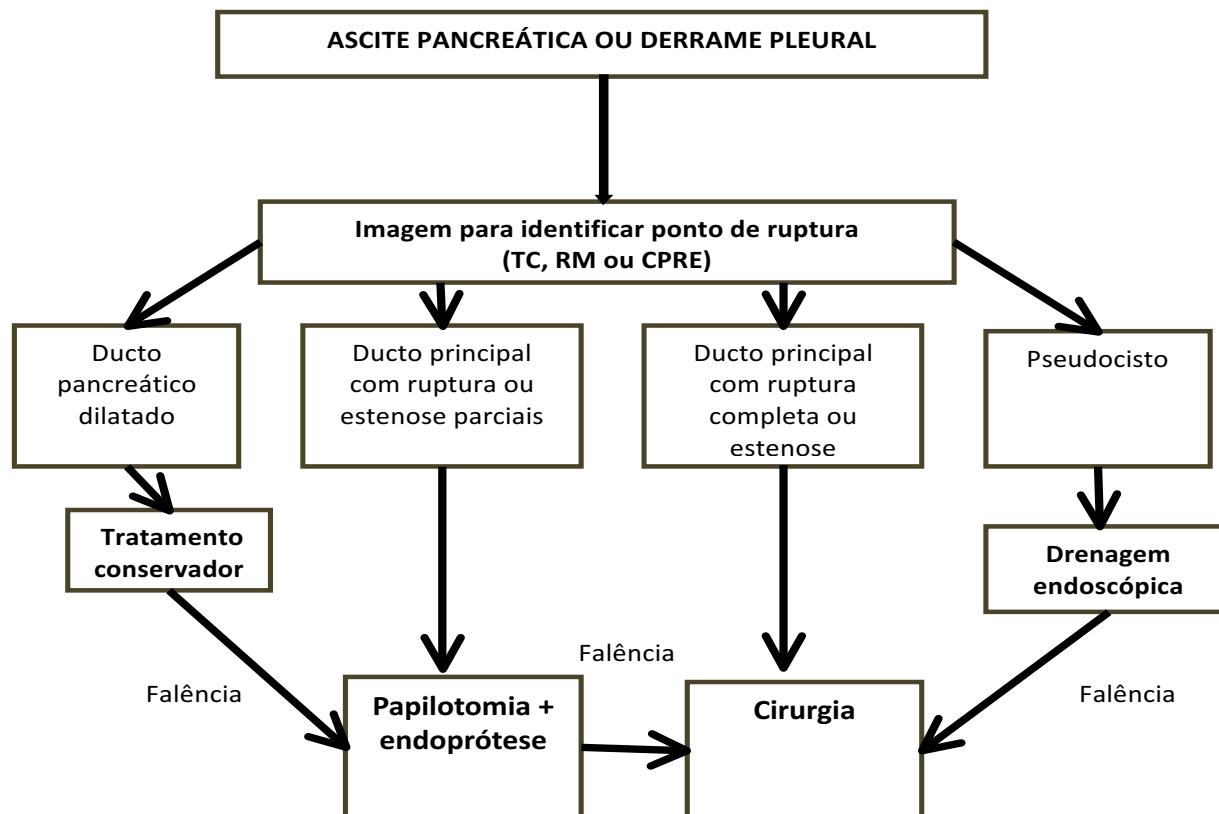


Figura 1: Algoritmo do tratamento de Fistulas Pancreáticas Internas segundo e Chebli cols., de 2004 (traduzido de Chebli e cols., de 2004, publicado J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38: 795–800). TC: Tomografia Computadorizada de Abdômen; RM: Ressonância Magnética de Abdômen; CPRE: Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica.

Schneider HT. Pancreatic endoprosthesis in chronic pancreatitis: criteria to predict stent occlusion. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63: 60–6.

9. François CJ, Demos TC, Iqbal N. Pancreaticothoracic fistulas: imaging findings in five patients. *Abdom Imaging.* 2005;30(6):761Y767.

10. Kaman L, Behera A, Singh R, Katariya RN. Internal pancreatic fistulas with pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions: recognition and management. *ANZ J Surg.* 2001;71:221–225.

11. Kurumboor P, Varma D, Rajan M, Kamlesh NP, Paulose R, Narayanan RG · Philip M. Outcome of pancreatic ascites in patients with tropical calcific pancreatitis managed using a uniform treatment protocol. *Indian J Gastroenterol* 2009(May–June):28(3):102–106

12. Machado NO. Pancreaticopleural Fistula: Revisited. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy.* 2012, Article ID815476,1-5 doi:10.1155/2012/815476.

13. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, WaitzbergDL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291.

14. Nandasena, Wijerathne, de Silva. Fluctuating serum amylase levels in a patient with pancreatic ascites. *Ceylon Medical Journal* 2015; 60: 161-162.

15. Oláh A, Romics Jr. L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014 November 21; 20(43): 16123-16131

16. O'Toole D, Vullierme MP, Ponsot P, Maire F, Calmels V, Hentic O, Hammel P, Sauvanet A, Belghiti J, Vilgrain V, Ruszniewski P, Lévy P. Diagnosis

and management of pancreatic fistulae resulting in pancreatic ascites or pleural effusions in the era of helical CT and magnetic resonance imaging. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007 Aug-Sep;31(8-9 Pt 1):686-93.

17. Pai CG, Suvarna D, Bhat G. Endoscopic treatment as first-line therapy for pancreatic ascites and pleural effusion. *J GastroenterolHepatol.* 2009 Jul;24(7):1198-202. Epub 2009 May 26.

18. Segal I, Parekh D, Lipschitz J, et al. Treatment of pancreatic ascites and external pancreatic fistulas with a long-acting somatostatin analogue (Sandostatin). *Digestion.* 1993;54(Suppl 1):53–58.

19. Uchiyama T, Yamamoto T, Mizuta E, Suzuki T. Pancreatic ascites—a collected review of 37 cases in Japan. *HepatoGastroenterology* 1989; 36: 244–8.

20. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R, Hawes RH, Cotton PB. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc* 2005;61:568–75.

21. Varadarajulu S, Rana SS, Bhasin DK. Endoscopic Therapy for Pancreatic Duct Leaks and Disruptions. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 23 (2013) 863–892.

Obstruções das vias biliares e do trato gastrointestinal

JOSÉ EDUARDO MONTEIRO DA CUNHA¹

A substituição do parênquima pancreático por tecido fibroso, que ocorre na pancreatite crônica (PC), pode determinar compressão extrínseca das estruturas vizinhas, principalmente na região da porção cefálica do pâncreas, representadas por colédoco terminal e segunda porção duodenal, com eventual obstrução mecânica destas estruturas.

A extensão da estenose coledociana dependente do comprimento da porção intrapancreática do colédoco. A obstrução da via biliar intrapancreática ocorre em 4% a 30% dos casos de PC hospitalizados. Pacientes com intenso processo inflamatório e fibrose da cabeça do pâncreas podem apresentar obstrução biliar em até 50% dos casos.

A compressão da via biliar pode ser de natureza definitiva quando produzida pela fibrose pancreática nos casos avançados ou, como decorre na maior parte das formas iniciais da doença, de maneira transitória sendo causada pelo edema do surto inflamatório agudo.

A obstrução biliar da PC pode cursar de forma totalmente assintomática. As manifestações clínicas, quando presentes, são variáveis e caracterizam-se por episódios de exacerbação e remissão. A principal queixa é a presença de icterícia intermitente ou contínua acompanhada de dor abdominal, eventualmente episódios de colangite e, mais raramente, emagrecimento, náuseas e vômitos.

A elevação da fosfatase alcalina é a alteração laboratorial mais específica e precoce, mesmo na ausência de hiperbilirrubinemia. Exames de imagem não invasivos são fundamentais nestes pacientes, a US, a TC e a RM, permitem diagnosticar a obstrução da via biliar extra-hepática, porém pode ser difícil o diagnóstico diferencial com neoplasias periampulares. A introdução da ecoendoscopia no armamentário diagnóstico pode, eventualmente, auxiliar nesta diferenciação.

O tratamento deve basear-se na forma de apresentação clínica e na avaliação dos riscos envolvidos na conduta expectante que pode ser adotada em casos selecionados.

A descompressão da via biliar é indicada quando a icterícia persiste por mais de 30 dias. Inicialmente opta-se pelo tratamento conservador pois a icterícia pode ser autolimitada pela diminuição do edema da região ou resolução de um pseudocisto. A drenagem endoscópica constitui uma solução aceitável a curto e médio prazos mas não deve ser recomendada como tratamento definitivo que é obtido com maior sucesso pela cirurgia, entretanto, pode ser a única opção de tratamento dos casos; com hipertensão portal com contraindicação cirúrgica.

A experiência clínica tem demonstrado piores resultados do tratamento endoscópico nos pacientes com calcificação da porção cefálica do pâncreas. A cirurgia com anastomose coledocojejunal em Y-de-Roux proporciona ótima drenagem biliar, sendo a melhor opção terapêutica a longo prazo. Entretanto a escolha do tipo de cirurgia baseia-se também na condição do paciente e na presença de outros fatores concomitantes, como obstrução duodenal e outras complicações pancreáticas, que requeiram tratamento cirúrgico.

Além da obstrução da via biliar determinada pela fibrose pancreática, esta também pode determinar processo compressivo e obstrutivo do trato gastrointestinal, sendo o duodeno o segmento mais comumente envolvido. A obstrução duodenal isolada é muito mais rara do que a obstrução biliar.

Ela ocorre em 0,5% a 13% (média de 1,2%) dos casos, e também pode resultar da inflamação e da compressão determinada pela presença de pseudocistos. Pode apresentar-se de forma transitória, mais comum, causada pelo edema característico dos episódios de agudização e, mais raramente, uma obstrução prolongada ou permanente, pela fibrose cefálica do pâncreas.

Os principais sintomas são náusea e vômito não acompanhados de dor, persistentes de intensidade crescente. Esta obstrução pode ser demonstrada pela endoscopia digestiva alta ou exame radiológico contrastado do estômago e duodeno. A obstrução duodenal na PC pode se

1. Professor. Associado do Departamento de Gastroenterologia Faculdade de Medicina da USP e Gestor Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes.

resolver com tratamento conservador de modo semelhante à obstrução biliar.

Os pacientes que persistem com sintomas após 3 a 4 semanas ou que apresentam obstrução total do duodeno têm indicação de tratamento cirúrgico. Os casos de obstrução relacionada à compressão por pseudocisto podem apresentar alívio após a drenagem do pseudocisto.

Os raros casos de pacientes com obstrução duodenal persistente secundária à inflamação e à fibrose da cabeça do pâncreas devem ser tratados através de gastroenteroanastomose ou mesmo duodenopancreatectomia, dependendo da associação com outras lesões e com quadro de dor não responsiva ao tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2007; 9:421-8.
2. Cunha JE, Bacchella T, Mott C, Jukemura J et al. Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis. *International Surgery*. 1984; 69:149-54.
3. Taylor S, Adams D, Anderson M. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocalcific pancreatitis. *South. Med. J.* 1991; 84:338-341.
4. Vjungco JD, Prinz RA. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World journal of surgery*. 2003;27(11):1258-70.
5. Frey CF, Suzuki M, Isaji S. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. *World journal of surgery*. 1990;14(1):59-69.
6. Stabile BE, Calabria R, Wilson SE, Passaro E, Jr. Stricture of the common bile duct from chronic pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1987;165(2):121-6.
7. Huizinga WK, Baker LW. Surgical intervention for regional complications of chronic pancreatitis. *International surgery*. 1993;78(4):315-9.

Fístulas pancreáticas

ALEXANDRE PRADO DE RESENDE¹, LEANDRO RICARDO DE NAVARRO AMADO²

INTRODUÇÃO

As fístulas pancreáticas são definidas como a ocorrência de um extravasamento de secreção pancreática exócrina, ocorrido a partir de uma solução de continuidade do sistema ductal pancreático. Elas podem ser desencadeadas por crises de pancreatite aguda ou crônica, trauma e manipulação cirúrgica, dentre outras causas. As fístulas podem ser divididas em fístulas internas (fluido pancreático drena para cavidade peritoneal, pleural ou para vísceras adjacentes) ou externas, com exteriorização cutânea da secreção pancreática.

Neste capítulo, abordaremos especificamente as fístulas pancreáticas externas visto que a ascite pancreática e o derrame pleural receberão abordagem específica em outras seções. As fístulas externas ocorrem quase sempre em decorrência de uma manipulação direta do pâncreas através de procedimentos cirúrgicos ou propedêuticos. Sua ocorrência está associada a um aumento da morbidade, da permanência hospitalar, do custo hospitalar e até da mortalidade nestes pacientes. Dentre as cirurgias, destacamos as ressecções pancreáticas (de qualquer segmento) e as cirur-

gias de derivação pancreática, estas indicadas quase sempre para o tratamento da dor em portadores de pancreatite crônica. Procedimentos propedêuticos ou terapêuticos como punções (de cistos, pseudocistos, tumores císticos e coleções peri-pancreáticas) e biópsias podem também desencadear a ocorrência de uma fístula pancreática.

O estudo das fístulas pancreáticas externas é uma tarefa bastante trabalhosa, visto que existe uma indefinição na literatura médica sobre o conceito da mesma.

Em uma revisão de 1426 publicações sobre o tema, Parr *et al.*¹ referem que em apenas 43 deles existia uma clara definição dos critérios de inclusão e exclusão. Dentre estes 43 artigos, os autores referem que foram identificadas 32 diferentes caracterizações de fístula pancreática. Tal achado demonstra a dificuldade na análise de dados, em especial nos estudos comparativos ou multicêntricos. Tal dificuldade motivou a realização de um grupo de estudo específico para tentar uniformizar os termos e publicações referentes às fístulas International Study Group for Pancreatic Fistulae (ISGPF)². Ainda assim, existem ainda hoje duas definições de fístula pancreática comumente empregadas.

1. Pós-Graduação em Cirurgia Digestiva e Transplantes pela Universidade Louis Pasteur em Estrasburgo – França e Chefe do Serviço de Cirurgia Geral II, com atuação nos Hospitais Mater Dei e Vera Cruz em Belo Horizonte – MG. **2.** Membro do Grupo de Transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais) e Especialista em Cirurgia Hepatobiliar e Transplante de Fígado pela Universidade de Rennes – França.

A da International Study Group for Pancreatic Fistulae (ISGPF)², em que qualquer volume drenado a partir do terceiro dia, com nível de amilase superior a três vezes o nível sérico, é considerado fístula, e a de Sarr³, que conceitua fístula pancreática como a drenagem superior a 30 ml, após o quinto dia, com amilase superior a cinco vezes o valor de referência para o nível sérico desta. Tais critérios são ainda hoje questionados, não havendo consenso na literatura médica quanto ao tema^{4,5}. A esta divergência deve ser atribuída a grande variação na incidência de fístulas pancreáticas pós-operatórias, que podem variar de 0 a 50% em algumas séries³.

Quanto à classificação, as fístulas pancreáticas são classicamente divididas em grau A (tratada conservadoramente), grau B (necessita procedimentos intervencionistas) e grau C (necessita reoperações em urgência). A ocorrência de fístulas de grau C se associam frequentemente a outros eventos abdominais (sepse, sangramento ou perfuração de vísceras ocas), sendo diretamente responsável por um aumento na mortalidade destes pacientes.

Em interessante publicação, Reid-Lombardo *et al.*³ Comparam séries de pacientes oriundos de 16 instituições quanto à incidência de fístula pancreática, segundo critérios da ISGPF, ou de Sarr. Nesta publicação, seguindo a definição da ISGPF a incidência de fístula foi de 26,7%, enquanto segundo o critério de Sarr, na mesma série de pacientes, a incidência de fístula foi de 14,3%.

Vale ressaltar que a incidência de fístulas graus A e B foi maior segundo a definição da ISGPF, mas a incidência de fístulas grau C foi a mesma nas duas classificações. Existe atualmente uma tendência a substituir a atual classificação do grau das fístulas pelos critérios de Dindo-Clavien, que associa aspectos clínicos da evolução do paciente à necessidade de intervenções em cada caso.

Ao considerarmos especificamente os portadores de pancreatite crônica, devemos ter em mente que se trata de um grupo de pacientes que possui uma textura do parênquima pancreático firme e rígida, associado a uma elevada pressão intra-ductal. Estas variáveis se traduzem em alguns aspectos de importância prática.

A primeira delas é que as anastomoses realizadas nos portadores de pancreatite crônica, após ressecção cefálica ou em cirurgias de derivação, são menos propensas à ocorrência de fístulas pancreáticas. Isto ocorre tanto pela utilização de um tecido rígido e que permite a realização de uma sutura em melhores condições técnicas, como pela redução da pressão intra-ductal decorrente destas anastomoses. Já os pacientes submetidos às pancreatectomias corpo-caudais ou drenagem externa (por pseudocistos ou coleções), são reconhecidos como sendo de alto risco para o desenvolvimento de fístulas, visto que a hipertensão ductal é mantida.

Uma vez reconhecidos os fatores de risco, devemos tentar atuar sobre os mesmos buscando reduzir a ocorrência de fístula e conseqüente morbidade e mortalidade dos pacientes. Uma das propostas é a do emprego de análogos da somatostatina em pacientes de alto risco. Com esta finalidade, Buchler *et al.*¹¹ selecionaram 246 pacientes de 18 centros alemães. Considerando a consistência do pâncreas um fator de grande importância na incidência de fístulas, os autores estratificaram os pacientes em alto risco (parênquima macio) e baixo risco (parênquima fibroso). Diversas foram os procedimentos realizados: duodenopancreatectomia cefálica com ou sem preservação pilórica, pancreatojejunostomia, enucleações e outras. A incidência de fístulas pancreáticas em pacientes de alto risco (parênquima macio) foi significativamente reduzida com o uso da octreotida, embora em pacientes de baixo risco esse benefício não tenha sido observado.

Em outra análise, com 252 pacientes recrutados em 20 diferentes centros italianos, Pederzoli *et al.*¹² avaliaram pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas e pancrea-

QUADRO 1

Estudo	Algumas das diferentes definições de fístula pancreática
Buchler <i>et al.</i> ¹¹	Concentração de amilase e lipase do líquido drenado > 3 vezes o valor sérico e com volume > 10mL/24h, por pelo menos três dias no pós-operatório
Pederzoli <i>et al.</i> ¹²	Drenagem de líquido rico em amilase > 3 vezes o valor sérico e com volume > 10mL/24h, por mais de 4 dias, a partir do 4º dia pós-operatório
Montorsi <i>et al.</i> ¹³	Concentração de amilase e lipase no líquido drenado > 3 vezes o valor sérico e com volume > 10mL/24h, por pelo menos três dias no pós-operatório
Lowy <i>et al.</i> ¹⁵	Bioquímica: >2,5 vezes o valor da amilase sérica no líquido drenado após o 3º dia pós-operatório, sem sintomas e com resolução espontânea Clínica: >2,5 vezes o valor da amilase sérica no líquido drenado associado à febre, leucocitose, sepse ou necessidade de drenagem percutânea de coleção abdominal
Yeo <i>et al.</i> ¹⁶	Concentração de amilase no líquido drenado > 3 vezes o valor sérico e com volume > 50mL/24h, após o 10º dia pós-operatório DPO, ou ruptura anastomótica demonstrada radiograficamente
ISGPF Bassi <i>et al.</i> ²	Qualquer volume drenado a partir do terceiro dia, com nível de amilase superior a três vezes o nível sérico
Saar <i>et al.</i> ³	Drenagem > 30mL/24h, a partir do 5º dia e com nível de amilase superior a cinco vezes o nível sérico

tite crônica. Assim como Buchler *et al.*, os pacientes foram estratificados de acordo com a consistência do parênquima pancreático. Os procedimentos realizados foram: pancreatectomia cefálica com ou sem preservação do piloro, pancreatojejunostomia, pancreatectomia corpo-caudal, pancreatectomia central e enucleações. Contrariamente ao estudo de Buchler, neste estudo, a incidência de fístulas foi significativamente reduzida mas nos pacientes de baixo risco, e não houve benefício de seu emprego em pacientes de alto risco.

Contraopondo ainda aos dois estudos anteriores, em publicação oriunda de um centro único, com padronização da técnica de ressecção e da anastomose pancreato-jejunal e envolvendo apenas pacientes submetidos à duodenopancreatectomia cefálica, Yeo *et al.*¹⁶ analisaram 211 pacientes. Estes autores concluíram que o uso profilático da octreotida não reduziu a incidência de fístulas, sugerindo que o emprego desta deva ser abolido das cirurgias pancreáticas.

Como podemos ver, através da discrepância dos diferentes resultados publicados, o uso de análogos da somatostatina deve ser avaliado criteriosamente em cada caso ou obedecer ainda a protocolos específicos de cada instituição.

Outro grupo reconhecido com sendo de alto risco para desenvolvimento de fístulas pancreáticas são os portadores de pancreatite crônica submetidos a ressecções distais (corpo e cauda) ou a drenagem percutânea de pseudocistos ou coleções peri-pancreáticas. Nestes casos, o risco se associa especificamente ao aumento da pressão intra-ductal. A prevenção da fístula, nestes casos, pode ser feita através do posicionamento endoscópico de uma prótese endoscópica no ducto pancreático, associado ou não a um esfincterotomia. Tal procedimento levará a uma redução da pressão intra-ductal, reduzindo o risco de fístula após a intervenção sobre o pâncreas.

Quando não utilizadas profilaticamente, nestes pacientes com pressão ductal elevada, as próteses endoscópicas podem também ser utilizadas no tratamento de fístulas, em especial em casos de fístula com alto débito ou de fechamento tardio.

O tratamento das fístulas pancreáticas é em geral conservador. Fístulas direcionadas, não associadas a fatores obstrutivos, tendem a evoluir bem, com fechamento espontâneo na enorme maioria dos casos. O emprego de antibióticos pode ser necessário, devendo ser avaliado caso a caso, levando em consideração aspectos clínicos do paciente. Em casos de coleções localizadas, podem ser necessários procedimentos de drenagem. Tal drenagem deverá ser feita preferencialmente por via transcutânea, podendo, no entanto, ser dirigida

por ecoendoscopia nos casos em que uma janela adequada para a punção percutânea não possa ser obtido.

É importante obter uma drenagem ampla, independentemente da via de acesso escolhida. Intervenções cirúrgicas (abertas ou laparoscópicas) podem ser necessárias em situações especiais por sepse, hemorragia ou perfuração visceral, estando sempre associadas a um aumento significativo da mortalidade.

Como considerações finais, gostaria de ressaltar a importância da prevenção das fístulas ou, em sua presença, do adequado tratamento das mesmas. Uma vez proposta uma intervenção sobre o pâncreas (propedêutica ou terapêutica) é de extrema importância uma avaliação detalhada de todas as particularidades de cada caso. É preciso uma análise detalhada das imagens, uma seleção adequada de materiais a serem empregados, um planejamento adequado e específico para cada caso. Exige-se também refinamento técnico e extremo critério na execução dos procedimentos propostos.

Nas intervenções cirúrgicas, um especial cuidado deve ser com o tipo e posicionamento de drenos. A ocorrência de uma fístula direcionada, grau A, pouco altera a evolução do paciente. Fístulas não direcionadas que exigem intervenções invasivas, por sua vez, associam-se a elevada morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Parr ZE, Sutherland FR, Bathe OF et al. Pancreatic fistulae: are we making progress? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(6):563-9.
2. Bassi C, Dervenis C, Buttinini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138(1):8-13.
3. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1.507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1451-8.
4. Strasberg SM, Linehan DC, Clavien PA et al. Proposal for definition and severity grading of pancreatic anastomosis failure and pancreatic occlusion failure. *Surgery* 2007;141(4):420-6.
5. Barreto G, D'Souza MA, Shukla PJ et al. The gray zone between postpancreaticoduodenectomy collections and pancreatic fistula. *Pancreas* 2008;37(4):422-5.
6. Klempa I, Schwedes U, Usadel KH. Verhütung von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Duodenopancreatektomie durch Somatostatin. *Chirurg* 1979;50:427-31.
7. Reichlin S. Somatostatin (two parts). *N Engl J Med* 1983;309:1495-501, 1556-63.
8. Heintges T, Luthen R, Niederau C. Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin and its analogues. *Digestion* 1994;55(suppl 1):1-9.
9. Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(suppl 119):65-72.

10. Sheppard M, Shapiro B, Pimstone B et al. Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of exogenous somatostatin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:50-3.
11. Buchler M, Friess H, Klempa I et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992;163:125-30.
12. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M et al. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. *Br J Surg* 1994;81:265-9.
13. Montorsi M, Zago M, Mosca F et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery* 1995;117: 26-31
14. Friess H, Beger HG, Sulkowski U et al. Randomized controlled multicenter study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82:1270-3
15. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:632-41.
16. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232:419-29.
17. Fuks D, Piessen G, Huet E et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy : incidence, prognosis and risk factors. *Am J Surg* 2008 (Epub ahead of print)
18. Butturini G, Daskalaki D, Molinari E et al. Pancreatic fistula: definition and current problems. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(3):247-51.
19. Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A et al. An evidence-based approach to the surgical management of respectable pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;196(6):954-64.
20. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A.; *Ann Surg*. 2004; 244: 931-937

Conduta na necrose da pancreatite crônica

MARCEL C. C. MACHADO¹

Necrose pancreática é definida como presença de parênquima não viável detectável pela TC ou RM com contraste. Não é uma complicação comum na PC, apresentando-se em, aproximadamente, 10% dos casos, de forma localizada e em qualquer estágio da doença, mas sempre em episódio de agudização.

Existem, ao menos, dois mecanismos de necrose pancreática na PC: ativação intrapancreática de enzimas e obstrução dos ductos pancreáticos, levando à elevação da pressão intraductal, redução do fluxo sanguíneo, isquemia e necrose.

As necroses na PC determinam uma série de complicações. Nas situações de necrose focal, seguida de fibrose acometendo o ducto pancreático principal, pode-se seguir dilatação ductal, hipertensão intraparenquimatosa, que pode resultar em novos focos de necrose pelos mecanismos anteriormente assinalados ou então uma progressiva atrofia e disfunção do órgão. Em algumas situações, a necrose pode evoluir para pseudocistos pancreáticos de dimensões variáveis e com complicações diversas anteriormente citadas.

Embora menos comum do que na pancreatite aguda, esse tecido inviável pode infectar-se (necrose infectada) ou organizar-se e também se infectar. Ambos os casos merecem drenagem preferencialmente por procedimento endoscópico ou radiológico e, eventualmente, cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Bernardino AL, Guarita DR, Mott CB, Pedrosa MR, Machado MC, Laudanna AA, Tani CM, Almeida FL, Zatz M. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. *JOP*. Set 2003; 4(5): 169-77.
2. Blasbalg R, Baroni RH, Costa DN, Machado MC. MRI features of groove pancreatitis. *Am. J. Roentgenol*. Jul 2007; 189(1): 73-80.
3. Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Machado MC. Management of pancreatic pseudocysts in chronic alcoholic pancreatitis with duct dilatation. *Int. Surg.* an-mar 1985; 70(1): 53-6.
4. Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Jukemura J, Abdo EE, Machado MC. Surgical treatment of biliary complications from calcifying chronic pancreatitis. *Int. Surg.* Abr-jun 1984; 69(2): 149-54.
5. Cunha RM, Mott CB, Guarita DR, Pedrosa MR, Jukemura J, Bacchella T, Cunha JE, Machado MC, Laudanna AA. Complications of chronic pancreatitis in São Paulo (Brazil). *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*. Nov-dez 1997; 52(6): 306-15.
6. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Mott CB, Duarte I, Bettarello A. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* Ago 1984; 298: 709-13.
7. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Penteado S, Jukemura J, Abdo EE, Montagnini AL. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy associated with longitudinal pancreateojejunostomy for treatment of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. Jan-fev 2003; 50(49): 267-8.
8. Machado MC, Cunha JEM, Bacchella T, Penteado S, Jukemura J, Mott CB, Pinotti HW. Surgical treatment of ascites and pleural effusion in patients with chronic pancreatitis. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo*. Set-out 1989; 44(5): 237-43.

1. Professor Emérito FMUSP.