

ÍNDICE

Resumo	3
Introdução	4
Epidemiologia	6
Etiologia	9
Patogenia	20
Diagnóstico	36
a) Clínico	37
b) Bioquímico	42
c) Imagiológico	45
Diagnóstico Diferencial	54
Tratamento	57
a) Farmacológico	57
b) Endoscópico	66
c) Cirúrgico	73
Perspectiva do doente	82
Comentários Finais	84
Bibliografia	86

PANCREATITE CRÓNICA

Diogo Dias¹, Carlos Sofia^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

² Serviço de Gastrenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A Pancreatite crónica (PC) define-se como uma doença inflamatória contínua do pâncreas, que resulta em alterações morfológicas irreversíveis, tanto no parênquima como no sistema ductal, e que persistem mesmo com a supressão dos factores causais, culminando em perda funcional pancreática.

Neste sentido, o objectivo do nosso trabalho engloba uma análise detalhada da epidemiologia, etiopatogenia, patofisiologia, bem como do diagnóstico clínico, bioquímico e imagiológico, e da terapêutica desta entidade clínica, através de uma revisão bibliográfica da literatura médica recente.

Palavras-Chave: Pancreatite crónica, epidemiologia, etiopatogenia, patofisiologia, terapêutica.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis (CP) is defined as a continuing inflammatory disease of the pancreas, with irreversible morphological changes in the gland's parenchymal as well as ductal system, which persists and/or progresses even if the primary causes or factors are eliminated, and results in functional loss.

The main objective of our work will focus on a detailed analysis of epidemiology, etiology, pathogenesis, patho-physiology, as well as clinical, biochemical and imagiological diagnosis and treatment of this disease through a bibliographic revision of recent medical literature.

Key-Words: Chronic pancreatitis, epidemiology, etio-pathogenesis, patho-physiology, treatment.

INTRODUÇÃO

A pancreatite crónica define-se como uma doença inflamatória contínua do pâncreas, que conduz a alterações morfológicas irreversíveis, tanto no parênquima como no sistema ductal pancreáticos, e que persistem mesmo após a supressão dos factores causais, culminando em perda funcional, de acordo com Layer P. e Ulrike M. (2005).

Nas sociedades ocidentais, a associação que mais frequentemente se estabelece com esta patologia, é o consumo de álcool. Segundo Lowenfels AB et al (2005), esta condição clínica constitui, nos dias de hoje, um encargo económico substancial nas despesas de saúde dos países desenvolvidos. Com efeito, nos EUA, afecta entre 5,6 a 24,2 milhões de pessoas.

As hospitalizações e consultas médicas das doenças pancreáticas benignas, entre as quais a pancreatite crónica correspondiam, no ano 2000, a aproximadamente 2,5 mil milhões de US dólares.

O conhecimento relativamente à doença evoluiu consideravelmente nos anos mais recentes, na medida em que importantes avanços foram realizados no que respeita à compreensão dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose pancreática.

As células estreladas pancreáticas (CEP) são, actualmente, consideradas o elemento-chave na fibrogénese, particularmente quando activadas, quer directamente por factores tóxicos associados à pancreatite (etanol e os seus metabolitos, stresse oxidativo), quer por citocinas libertadas durante o processo necro-inflamatório decorrente.

Nos últimos anos, os esforços da investigação centraram-se também nas anomalias genéticas que predispõem ao desenvolvimento desta entidade clínica. Assim

sendo, sabe-se hoje que genes que regulam a actividade do tripsinogénio (activação ou inactivação), ou os mecanismos metabólicos intra-celulares das células acinares, como o CFTR, desempenham um papel crucial em diferentes formas da doença (alcoólica, tropical e nas formas até aqui consideradas idiopáticas).

Ao longo do presente trabalho, procuraremos também rever os principais meios clínicos e imagiológicos de que actualmente a prática médica dispõe para o diagnóstico e tratamento desta condição. Numa era de crescente desenvolvimento tecnológico, não é demais referir que as verdades científicas aqui expostas poderão não o ser consideradas num futuro mais ou menos próximo.

O tratamento da pancreatite crónica não complicada é, muitas das vezes, conservador, sendo que o objectivo primordial se centra no alívio da dor, na correcção da má-digestão e na insuficiência pancreática endócrina, de que os doentes frequentemente padecem.

O objectivo principal é, neste sentido, melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Neste trabalho, serão também mencionadas as armas terapêuticas mais frequentemente utilizadas na abordagem do doente com pancreatite crónica, bem como as perspectivas mais actuais e experimentais relativamente a esta matéria.

EPIDEMIOLOGIA

A literatura relativa aos dados da incidência e da prevalência da pancreatite crónica é escassa. Trata-se, com efeito, de uma doença complexa, com um amplo período de evolução entre o consumo de álcool – na medida em que é, no mundo ocidental, o factor etiológico predominante (66-80%) –, o surgimento das primeiras alterações histológicas pancreáticas e o estabelecimento de um quadro clínico franco - Navarro S. e Soriano A. (2005).

Por outro lado, a confirmação da suspeição clínica inicial é muitas vezes protelada, uma vez que os métodos diagnósticos carecem de sensibilidade e especificidade nos estadios iniciais da doença.

As alterações histológicas constituem, de facto, o elemento *gold-standard* no diagnóstico definitivo da pancreatite crónica.

Neste sentido, esta situação complexa, na qual doentes com sintomatologia inexistente ou frustrada, associada às limitações dos métodos diagnósticos, resulta na carência de informação epidemiológica fiável.

De acordo com Navarro S. e Soriano A. (2005), um estudo levado a cabo em Copenhaga nos anos 70 do século XX, relata uma incidência global de 6,9-10 novos casos/100 000 habitantes.

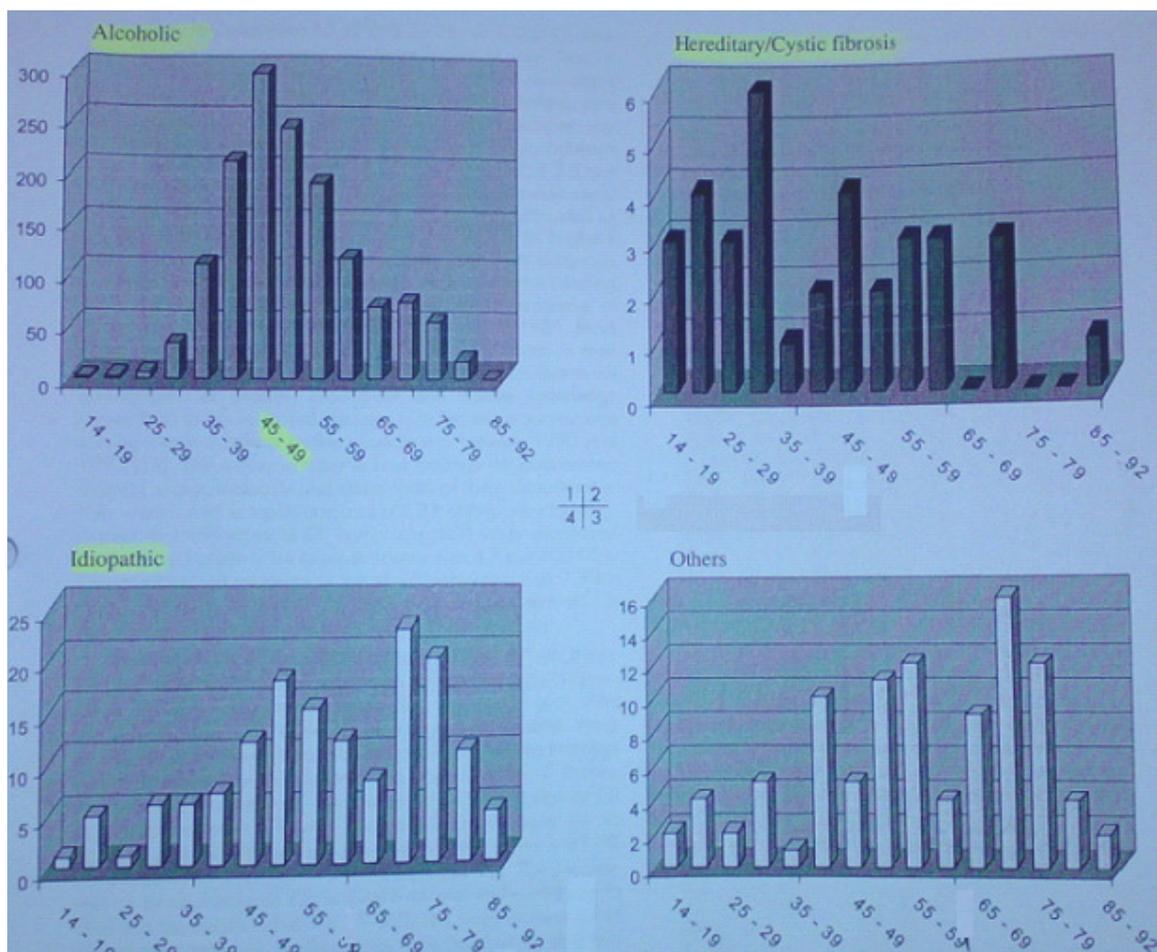
Estudos mais recentes observaram claras diferenças geográficas, que vão desde 1,6 casos/100 000 habitantes na Suíça, 7,9 casos/100 000 habitantes na República Checa, a 23 casos/100 000 habitantes na Finlândia.

Por outro lado, no Reino Unido verificou-se um aumento de 100% no número de doentes com pancreatite crónica admitidos no hospital, no período situado entre 1989-90 e 1999-2000.

No Japão, registou-se um aumento de 32.000 casos em 1994 para 42.000 em 1999, o que corresponde a um aumento na prevalência de 28,5 para 32,9/100.000 habitantes, e um aumento de 5,4 para 5,7/100.000 habitantes, respectivamente.

Lévy P. et al (2006), num estudo recentemente levado a cabo em França, concluíram que a prevalência da pancreatite crónica se situava nos 26,38/100 000 habitantes, 43,80/100 000 nos homens e 8,97/100 000 nas mulheres.

Por seu lado, a incidência situava-se nos 7,74 novos casos /100 000 habitantes, 12,85/100 000 nos homens e 2,63/100 000 nas mulheres.



Distribuição de idades dos doentes de acordo com a etiologia da pancreatite crónica – Adaptado de Lévy P. et al (2006).

Nakamura Y. et al (2004), demonstraram que no Japão a pancreatite crónica alcoólica contribui com 51 a 59% dos casos doença, sendo mais comum nos homens (68,5%), relativamente às mulheres (13,8%).

Por seu lado, de acordo com Dufour MG et al (2003), nos EUA e outros países ocidentais, 60 a 90% das pancreatites crónicas são induzidas pelo álcool.

A proporção de doentes idosos com pancreatite crónica parece ser significativamente superior no Japão do que em países Ocidentais, onde a idade média de diagnóstico ronda os 42 a 45 anos.

Contudo, a mortalidade aos 4 a 7 anos é idêntica nas duas áreas geográficas.

Séries epidemiológicas recentes, da Europa, mostram uma mudança da origem biliar para a alcoólica da pancreatite, na população com pancreatite aguda recorrente, comparada com aqueles com pancreatite aguda clássica - Keith RG et al (2003).

	Japão	Europa (Alemanha, Hungria, França, Grécia, Itália)	
		Pancreatite Aguda	Pancreatite Recorrente
Ano	1999	2002	
Nº Doentes	2741	1068	288/1068
Alcoólica (%)	54,1	41,0	57,0
Idiopática (%)	30,4	13,0	10,4
Biliar (%)	4,4	37,1	25,0
Outras (%)	11,4	8,8	7,6

Tabela 1 - Etiologia da Pancreatite Aguda e Pancreatite Aguda Recorrente no Japão e na Europa – Keith RG et al (2003)

ETIOLOGIA

Diversos factores predisponentes de pancreatite crónica foram sendo identificados ao longo das décadas, mas o seu impacto na etiologia e curso natural da doença continua a ser matéria de acesa discussão.

Segundo DiMagno M. e Dimagno E. (2005), até muito recentemente a etiologia da pancreatite crónica encontrava-se dividida em três categorias: Alcoólica, Idiopática e “outras”.

O consumo excessivo de álcool era considerado a causa mais comum, correspondendo a cerca de 70-80% de todos os casos no Ocidente.

Cerca de 20% dos casos eram considerados idiopáticos, enquanto que os restantes 10% se reservavam a causas de menor frequência, que incluem o hiperparatiroidismo, hipertrigliceridemia, obstrução ductal, traumatismos, pancreatite hereditária, entre outros.

Com a descoberta das mutações genéticas associadas à pancreatite e o reconhecimento de que o álcool *per se* não é um factor desencadeador na maioria dos casos, conduziu à necessidade de criar um novo sistema classificativo.

Neste sentido, em 2001 foi publicada a Classificação TIGAR-O. Este sistema baseia-se no mecanismo lesivo e tem em consideração o potencial papel sinérgico entre múltiplos factores de risco - DiMagno M. e Dimagno E. (2005).

As categorias *major* incluem a Tóxica-Metabólica, Idiopática, Genética e Auto-Imune, Pancreatite Aguda Recorrente Severa e mecanismos Obstrutivos.

Tóxico-Metabólica

Álcool
Fumo Tabaco
Hipercalcemia
Hiperlipidemia
IRC
Medicação (Fenacetina)
Toxinas

Idiopática

Início precoce
Início tardio
Tropical

Genética

Pancreatite Hereditária
Mutações do Tripsinogénio Cationico
Mutações CFTR
Mutações SPINK1

Auto-Imune

Autoimune isolada
Autoimune associada:
S. Sjögren
DII
Cirrose biliar primária

P.A. Severa e Recorrente

Pós-necrótica
P.A. Recorrente
Doença Vascular/Isquémia
Pós-Radiação

Obstrutiva

Pâncreas divisum
Disfunção Esfíncter Oddi
Obstrução ductal
Quistos pré-ampulares
Fibrose pós-traumática

Classificação TIGAR-O - DiMagno M. e Dimagno E. (2005)

Factores Tóxico-Metabólicos

Álcool

Os efeitos patológicos do álcool são difíceis de estudar em seres humanos. Em estudos experimentais, verificou-se que haveria efeitos de curto e longo-prazo na fisiologia da célula acinar - Weiss F. e Lerch M. (2005).

Estudos *in vivo* em animais, demonstraram que a lesão na célula acinar pancreática provocada pelo etanol é multifactorial (Witt H. et al 2007).

Os mecanismos lesivos incluem: hipertensão ductal, diminuição do fluxo sanguíneo pancreático, stress oxidativo, toxicidade celular directa, alterações na síntese proteica e aumento da resposta inflamatória/estimulação da fibrose.

A administração aguda de etanol em ratos resulta num aumento da lesão durante a pancreatite, induzida pela combinação de obstrução ductal e hiper-estimulação hormonal. Ratos, aos quais etanol tenha sido cronicamente administrado, sofreram um quadro de pancreatite mais severa. Por outro lado, enquanto que a geração de radicais livres de oxigénio foi claramente demonstrada no pâncreas destes ratos, o álcool *per se*, sem outro estímulo indutor, não causa pancreatite.

A geração de radicais livres demonstrou uma depleção de anti-oxidantes intracelulares, como a glutathiona, contribuindo para o subsequente dano oxidativo de lípidos, proteínas e ácidos nucleicos - Weiss F. e Lerch M. (2005).

Existe um risco para desenvolver a doença dependente da dose de álcool consumido, sendo que o intervalo de tempo decorrente entre o início do consumo alcoólico e as manifestações clínicas se situa entre os 15 e os 20 anos. Curiosamente, a correlação entre o consumo crónico de álcool e o desenvolvimento da doença não é linear, na medida em que, segundo Nakamura Y. et al (2004), apenas 5% a 9,1% dos alcoólicos vêm a desenvolver a doença, no seguimento do seu etilismo.

Por outro lado, e de acordo com os mesmos autores, um consumo de álcool superior a 100 gramas diárias, aumenta o risco de desenvolver pancreatite crónica cerca de 11,2 vezes. Não consideram, todavia, que consumo de álcool seja um factor de risco independente para o desenvolvimento de pancreatite crónica.

Cálculos Biliares

Na sequência da observação da ocorrência de pancreatite induzida pela migração de cálculos de origem biliar, foi proposto que a passagem daqueles poderiam lesar o esfíncter duodenal de tal forma, que resultaria na insuficiência esfíncteriana.

Este processo lesivo permitiria que o conteúdo duodenal, incluindo a biliar e as secreções pancreáticas activadas fluíssem livremente em sentido retrógrado até ao Wirsung, induzindo pancreatite.

Contudo, esta hipótese não se pode aplicar em seres humanos, na medida em que se verifica estenose esfíncteriana, ao contrário da insuficiência. Apenas o influxo de biliar infectada, decorrente de um processo obstrutivo muito arrastado do esfíncter de Oddi, no qual o gradiente de pressão entre o Wirsung (maior pressão) e o colédoco (menor pressão) se inverte, poderá eventualmente constituir um factor que contribua para o desenvolvimento da pancreatite.

A conjugação da informação disponível leva a crer que a fisiopatologia subjacente à pancreatite de origem calculosa conduza à lesão da célula acinar, sendo desencadeada pelo comprometimento/obstrução do fluxo a partir do Wirsung.

O refluxo biliar e pancreático retrógrado não é, neste sentido, um dado imprescindível ao desenvolvimento de uma pancreatite desta etiologia (Weiss F. e Lerch M. (2005)).

Por outro lado, a pancreatite crónica foi descrita em doentes que apresentam alterações congénitas do metabolismo, incluindo síndromes como a hiperlipidémia, entre outros.

De facto, a associação entre a hipertrigliceridémia (>500mg/dL) e a pancreatite aguda e recorrente encontra-se bem estabelecida.

As síndromes que cursam com hipercalcémia, como o hiperparatireoidismo familiar estão também intimamente associadas a pancreatite crónica, designadamente quando apresentam uma evolução de longo curso sem tratamento - Weiss F. e Lerch M. (2005).

Citando Nakamura et al (2004), existem também relatos na literatura médica de que a deficiência em vitamina E e o consumo elevado de ácidos gordos saturados aumentam o risco de desenvolver a doença.

Tabaco

O fumo do tabaco é considerado um factor de risco adicional para pancreatite crónica induzida por álcool, mas pode causar alterações pancreáticas *per se* - Maisonneuve P. et al (2005).

Por outro lado, o tabaco foi descrito como um importante factor de risco para pancreatite crónica e é o factor de risco ambiental que mais se relaciona com o cancro pancreático.

Na pancreatite crónica não alcoólica, o tabaco está associado com a progressão mais célere da doença, através da antecipação de calcificações pancreáticas.

Num estudo realizado por Maisonneuve P. et al (2005), em doentes com diagnóstico confirmado de pancreatite crónica, verificou-se que:

- 1- De uma forma geral, os fumadores eram diagnosticados com pancreatite numa idade mais jovem, relativamente aos não-fumadores;
- 2- Fumar foi associado a uma maior prevalência de calcificações aquando do diagnóstico;

3- O desenvolvimento de calcificações após o diagnóstico inicial de pancreatite crónica estava significativamente relacionado com o fumo do tabaco;

4- O risco era similar para fumadores moderados (<1 maço/dia) ou fumadores inveterados (>1maço/dia).

Fumar foi também associado a um maior risco de desenvolvimento de diabetes após o diagnóstico de pancreatite crónica.

Nos EUA, a idade média de diagnóstico de pancreatite crónica era superior para não-fumadores (59,4 anos), em confronto com os fumadores (52,5 anos).

Num outro estudo, Imoto M e DiMagno EP (2000), demonstraram que o fumo do tabaco aumenta o risco de calcificações pancreáticas na pancreatite crónica idiopática de início tardio e nos indivíduos que nunca consumiram bebidas alcoólicas, adicionando mais provas relativamente ao efeito independente do fumo do tabaco no desenvolvimento de calcificações pancreáticas.

O mecanismo pelo qual o tabaco contribui para a lesão pancreática é ainda desconhecido, mas estudos laboratoriais mostraram que se pode dever à activação de múltiplas vias de transdução de sinal, devida à elevada exposição de nicotina, que resulta na elevação dos níveis intracelulares de cálcio – citotoxicidade e lesão celular.

Este estudo também demonstrou que fumar potencia o desenvolvimento de diabetes em doentes diagnosticados com pancreatite crónica, com um risco da mesma magnitude de desenvolver cancro pancreático em diabetes não pancreática de longo-termo.

O fumo do cigarro estava associado a níveis anormais de glicose sanguínea, enquanto que o consumo reduzido ou moderado de álcool está associado a um menor risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Diversos estudos laboratoriais indicaram que o fumo do tabaco poderia causar insulino-resistência nos tecidos periféricos.

Recentemente, a descoberta das mutações do gene K-Ras na doença pancreática benigna e maligna foi associada ao fumo do tabaco.

Outros Factores de Risco

Nakamura Y. et al (2004), demonstraram que a gastrectomia está relacionada com aumento de risco de desenvolver pancreatite crónica de etiologia alcoólica.

Por outro lado, o cancro pancreático é a neoplasia maligna mais frequentemente encontrada em PC. (8-26 vezes mais que em doentes sem pancreatite crónica).

A análise de polimorfismos genéticos é outra estratégia interessante na pesquisa de factores de risco. Há uma maior tendência para citocromo P450 2E1 intrão 6D na pancreatite crónica alcoólica em caucasóides comparada com controlos saudáveis.

Não se verificaram diferenças da ALDH-2 em grupos com ou sem pancreatite crónica.

Pancreatite Crónica Hereditária

De acordo com Rosendahl J. et al (2007), actualmente poder-se-á definir esta forma de pancreatite como uma doença de manifestação autossómica dominante. Contudo, os critérios de diagnóstico da pancreatite hereditária têm vindo a ser alterados ao longo dos anos, diferindo entre os vários centros clínicos.

No estudo *Europac*, Howes N. et al. (2004), o diagnóstico desta entidade clínica é estabelecido com base em dois familiares de primeiro-grau ou três ou mais familiares de segundo-grau, em duas ou mais gerações com pancreatite aguda recorrente e/ou pancreatite crónica, sem factores desencadeantes conhecidos.

Nas situações em que estes critérios específicos não se verificam, mas em que mais do que um elemento da família é afectado, particularmente na mesma geração, são classificados como pancreatite crónica familiar.

Contudo, o valor diagnóstico desta classificação é questionável. Desta forma, os autores definem pancreatite hereditária (PCH) se o doente não apresentar outra causa detectável de pancreatite crónica e se possuir um elemento da família, de primeiro ou segundo-grau, com pancreatite crónica.

Será necessário estabelecer um consenso internacional, num futuro próximo, para classificar as famílias afectadas de forma inequívoca.

Em 1996, diferentes grupos de investigação sequenciaram um gene associado à PCH localizado no cromossoma 7. No mesmo ano, foi identificada a mutação R122H no gene do tripsinogénio catiónico (PRSS1). Subsequentemente, foram descritas outras mutações (A16V, D22G, K23R, N29I, N29T, R122C) - Rosendahl J. et al (2007).

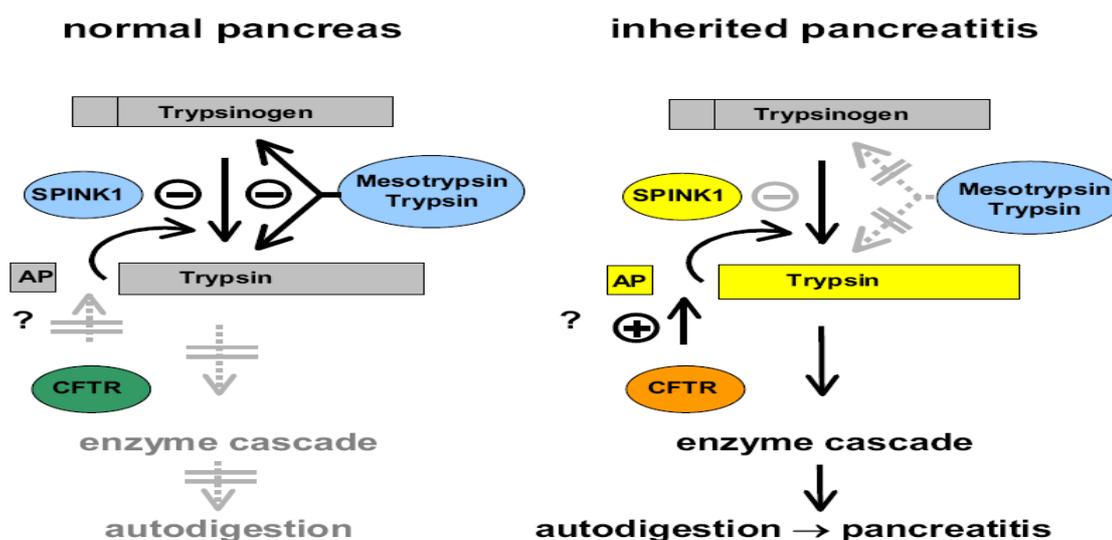
Contudo, as mutações R122H e N29I do gene PRSS1 são consideradas as mutações genéticas mais frequentemente associadas a esta forma da doença.

Outros genes, designadamente o gene do tripsinogénio aniónico (PRSS1), o gene do inibidor da serina protease, Kazal tipo 1 (SPINK1), bem como o gene CFTR, encontram-se associados a formas de pancreatite crónica (idiopática e hereditária).

À luz do conhecimento actual, o prognóstico da PCH é imprevisível.

Não é possível prever a ocorrência de episódios futuros de pancreatite aguda, de obstrução crónica dos ductos pancreato-biliares, o desenvolvimento de insuficiência pancreática endócrina ou exócrina, nem avaliar o risco individual de cancro pancreático.

Estes doentes devem evitar, o mais possível, os factores de risco ambientais (álcool, tabaco) do cancro pancreático - Rosendahl J. et al (2007).



Modelo de pancreatite hereditária. No pâncreas normal (à esquerda), a tripsina prematuramente activada no é inibida pelo SPINK1 e pela tripsina e mesotripsina, evitando a auto-digestão. Na pancreatite hereditária (à direita), as mutações no PRSS1 e SPINK1 conduz a um desequilíbrio das proteases e dos seus inibidores, resultando em auto-digestão. O papel do CFTR é ainda mal conhecido. Abreviatura: AP-Peptídeo de activação - Rosendahl J. et al (2007).

Pancreatite Auto-Imune

Para DiMagno M. e DiMagno E. (2005), esta forma de pancreatite inclui algumas formas de pancreatite idiopática, pancreatite crónica ducto-cêntrica idiopática, pancreatite esclerosante e pancreatite esclerosante linfoplasmocítica.

A característica histológica predominante é a infiltração linfocitária, designadamente de Linfócitos T CD4⁺.

Segundo DiMagno M. e DiMagno E. (2006), recentemente, dois grupos de investigação deram ênfase à possibilidade de estabelecimento do diagnóstico de pancreatite auto-imune (PAI), realizando citologia aspirativa por agulha fina guiada por eco-endoscopia, ou através de biopsia *true-cut*. Considera-se que esta última modalidade apresente resultados superiores, na medida em que a maior dimensão das amostras colhidas possibilita uma melhor avaliação da arquitectura pancreática.

De acordo com Kamisawa et al (2005), foi postulado que doenças fibroproliferativas incluindo a PAI, colangite esclerosante, sialadenite esclerosante e fibrose retroperitoneal, constituem diferentes manifestações de doença esclerosante associada ao anticorpo IgG4.

Clinicamente, poderão existir níveis elevados de IgG4. Takayama et al (2006) verificaram que as concentrações séricas de IgG4 se mantinham elevadas, mesmo quando a doença se encontrava clinicamente inactiva. Por outro lado, no seu estudo concluíram que os valores séricos de IgG4 estavam intimamente relacionados com recidiva da doença. Desta forma, a monitorização deste anticorpo poderá fornecer indicações importantes relativamente à terapêutica com corticoesteróides.

Pancreatite Crónica Idiopática

Para Papachristou G. e Whitcomb D. (2005), a pancreatite crónica idiopática (PCI) corresponde, actualmente, a cerca de 10 a 30% de todos os casos de pancreatite crónica.

Contudo, à medida que novas bases genéticas e moleculares vão sendo compreendidas, aquele valor tem tendência a diminuir.

Apresenta um padrão bi-modal de apresentação:

1- A PCI de início precoce manifesta-se por volta dos 20 anos de idade. A dor é a manifestação clínica mais frequente, ocorrendo em 96% dos doentes, sendo que as calcificações pancreáticas, bem como a insuficiência exócrina/endócrina constituem manifestações pouco frequentes à data da apresentação (<10%).

2- A pancreatite crónica de início tardio, manifesta-se por volta dos 56 anos de idade, apresentando um curso clínico relativamente livre de dor, mas com elevada frequência de calcificações e de insuficiência endócrina e exócrina.

PATOGENIA

Segundo Papachristou G. e Whitcomb D. (2005), os mecanismos de desenvolvimento da pancreatite crónica têm sido discutidos desde há várias décadas.

Com efeito, decorrente do encontro de Marselha de 1963, Sarles e outros peritos descreveram a **Hipótese da Obstrução Ductal**: supunha-se, neste sentido, que o consumo crónico de álcool levaria a uma hiper-secreção de fluido pancreático rico em proteínas e com baixa concentração de ião bicarbonato, que favoreceria a precipitação das proteínas e cristais de cálcio no interior dos ductos.

Por outro lado, outros autores avançaram a **hipótese tóxico-metabólica** para a pancreatite crónica, tal como já foi descrito num capítulo anterior.

Outros autores postularam que a causa mais provável da doença, seria o **stress oxidativo**; os produtos da detoxificação hepática, como os resultantes da peroxidação lipídica, os epóxidos tóxicos e radicais livres, são excretados na bÍlis, refluindo para o ducto pancreático principal e induzindo alterações na membrana celular acinar.

Klöppel avançou o **hipótese da necrose-fibrose** que teoriza que episódios recorrentes de pancreatite aguda afectam os depósitos intra-pancreáticos de lípidos, resultando em áreas focais de necrose, à qual se segue um processo de fibrose.

Por seu lado, em 1999, Whitcomb et al (1999) propõem o **conceito do evento da pancreatite aguda sentinela (SAPE)**, o qual possibilita a unificação dos principais elementos constituintes das restantes teorias relativas à patogenia da pancreatite crónica – tóxica-metabólica, estresse oxidativo, necrose-fibrose, obstrução intra-ductal primária.

Esta teoria reconhece a necessidade da existência de um evento sentinela de pancreatite aguda, para activar o processo inflamatório. Acrescenta ainda que múltiplos

factores de risco são necessários para manter a resposta inflamatória, levando a um processo de fibrose.

Sucintamente, a SAPE preconiza que nos indivíduos consumidores de álcool, a célula acinar se encontra sob stress oxidativo e metabólico, o qual resulta na lesão da membrana celular e mitocondrial, com subsequente libertação de citocinas pró-inflamatórias.

Contudo, o stress oxidativo *per se* não causa pancreatite crónica; Será também necessário um factor desencadeante para activar as células estreladas e atrair linfócitos T e monócitos que, por sua vez, originam macrófagos de longa permanência nos tecidos, promovendo a actividade inflamatória (libertação de TGF- β).

A fibrose pancreática é, com efeito, resultado da estimulação das células estreladas.

Para Witt H. et al (2007), a maioria dos estudos relacionados com os mecanismos patogénicos da pancreatite crónica focaram-se na de origem alcoólica. Poucos dados científicos se conhecem relativamente à origem dos episódios agudos da pancreatite tropical ou da pancreatite auto-imune, sendo que o mesmo se verifica para a pancreatite hereditária.

A evidência experimental de estudos recentes vem corroborar o conceito da necrose-fibrose, sendo este tido como válido não só para a pancreatite crónica de etiologia alcoólica, mas também na de origem não-etílica.

Neste sentido, os mecanismos moleculares responsáveis pela fibrose pancreática após episódios necro-inflamatórios estão hoje melhor compreendidos, em grande medida devido à caracterização das células que desempenham um papel de relevo no processo fibrogénico, designadamente as células estreladas (Witt H. et al (2007)).

Efeitos do etanol no pâncreas

Grandes Ductos – A teoria dos grandes-ductos (refluxo bilio-pancreático, refluxo duodeno-pancreático e a teoria da simulação-obstrução) postula que a dismotilidade observada no esfíncter de Oddi em resposta à administração de etanol, desempenha um importante papel no desenvolvimento da doença. Contudo, existe ainda alguma controvérsia relativamente aos efeitos do álcool sobre a função do Esfíncter de Oddi, pondo em causa a sua credibilidade – Apte MV et al (2005).

Pequenos Ductos – Verifica-se algum grau de precipitação das proteínas pancreáticas secretadas no interior dos ductos pancreáticos de menores dimensões, facto que conduz à atrofia acinar e conseqüente fibrose. Contudo, a teoria dos rolhões proteicos apresenta algumas limitações, na medida em que faltam evidências inequívocas de que a precipitação proteica precede o dano acinar.

Há, contudo, alguns dados que sugerem que o consumo crónico de álcool facilita a formação de rolhões proteicos nos ductos pancreáticos: 1- Aumento da concentração total de proteínas das secreções pancreáticas em alcoólicos; 2- Aumento da capacidade das células acinares em secretar litostatina na presença de etanol; 3- Diminuição na concentração intra-celular de proteína GP-2, com secreção para o interior luminal (esta proteína desempenha um importante papel na agregação proteica, com formação dos rolhões proteicos) - Apte MV et al (2005).

Célula Acinar – A célula do ácino pancreático encontra-se protegida da auto-digestão, através da síntese de zimogénios como precursores inactivos, segregando-os para organelos associados à membrana e pela síntese de anti-proteases intra-celulares.

A ruptura destes mecanismos defensivos, resulta na activação precoce de enzimas digestivas. Neste sentido, o tripsinogénio poderá auto-activar-se, ou ser activado pela enzima lisosómica catepsina B – Lindkvist B. et al (2006). A tripsina activada, por sua vez, pode activar outras pró-enzimas e despoletar uma cascata de activação enzimática no interior da célula.

Enzimas Pancreáticas – Apte MV et al (2006) demonstraram que o mRNA e o conteúdo proteico das enzimas digestivas tripsinogénio, quimiotripsinogénio e lipase, bem como a enzima lisosómica catepsina B se encontram aumentados no pâncreas de ratos alimentados com etanol. Este incremento é acompanhado pelo aumento da fragilidade dos organelos celulares que contêm estas enzimas (grânulos de zimogénios e lisossomas). A acção do álcool sobre os lisossomas é mediada pelos esteres de colesteril e ésteres etil dos ácidos gordos.

Por outro lado, o stress oxidativo poderá ser outro factor importante na destabilização dos grânulos de zimogénios e dos lisossomas.

Metabolismo do etanol nas células pancreáticas - Estudos *in vitro* mostraram que o pâncreas metaboliza o álcool quer através da via oxidativa, quer da não-oxidativa, gerando os metabolitos acetaldeído e esteres etil de ácidos gordos (EEAA), respectivamente. Além disso, verificou-se a ocorrência de estresse oxidativo, com produção aumentada de espécies reactivas de oxigénio.

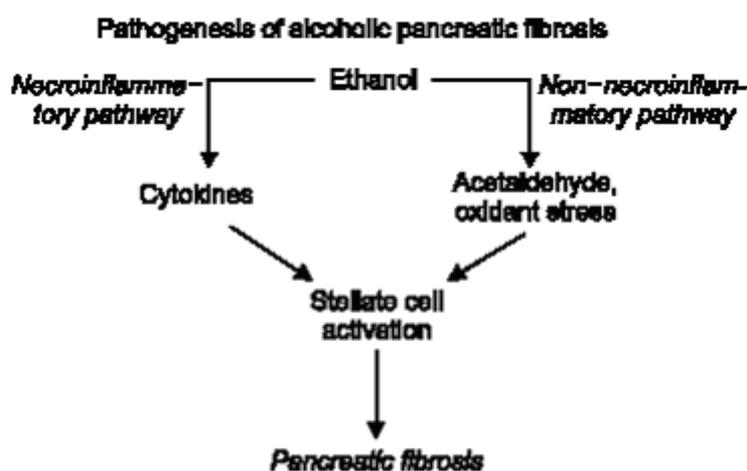
Efeitos tóxicos dos metabolitos do etanol – Acetaldeído, EEAA e espécies reactivas de oxigénio causam efeitos deletérios na célula pancreática acinar: o

acetaldeído induz alterações morfológicas tanto no pâncreas de rato como de cão, sendo que também inibe a secreção estimulada de ácinos pancreáticos isolados.

As espécies reactivas de oxigénio podem, como já anteriormente adiantado, destabilizar os grânulos de zimogénios e os lisosomas em ratos alimentados com etanol.

Apte MV et al (2006) observaram, após a administração intra-celular de EEAA, danos celulares, incluindo dos organelos, designadamente edema, vacuolização acinar, activação do tripsinogénio e aumento da matriz extracelular de proteínas.

Efeitos do álcool na micro-circulação pancreática – Dois estudos recentes demonstraram que a administração crónica de etanol a ratos, diminui drasticamente a perfusão pancreática – Werner J. et al (2005).



Vias postuladas para o processo de fibrogénese pancreática. A via necro-inflamatória envolve a activação das células estreladas pancreáticas através da libertação de citocinas durante o processo necro-inflamatório. A activação das CEP pode ocorrer pela acção directa do etanol e dos seus metabolitos. Kim C. (2005)

Predisposição Genética

Naruse S. et al (2007), verificaram que em crianças e adolescentes, nos quais a influência dos factores ambientais é considerada mínima, os factores genéticos desempenham um importante papel na determinação da susceptibilidade para o desenvolvimento de pancreatite crónica e para a sua subsequente progressão.

De entre os portadores da mutação R122H ou N29I no gene PRSS1, aproximadamente 80% desenvolvem pancreatite aguda antes dos 20 anos e, destes, 40% podem vir a desenvolver cronicidade.

Contudo, cerca de 20% dos portadores nunca desenvolvem pancreatite ao longo da vida, sugerindo que a inapropriada activação do tripsinogénio pancreático é extremamente rara nestes indivíduos.

Mesmo de entre os portadores de mutações dos genes PRSS1 ou CFTR, cujo risco de pancreatite crónica se encontra aumentado 50 vezes ou 900 vezes se forem portadores de mutações em ambos os genes, a maioria não vem a desenvolver a doença. Contudo, apesar de existir uma forte associação de mutações do gene PRSS1 à pancreatite crónica familiar ou juvenil, a associação da mutação N34S com o início precoce da doença pode ser fraca ou mesmo inexistente.

Mais análises genéticas serão necessárias para compreender a patogénese da doença, o que poderá ser útil no diagnóstico mais precoce das suas formas de início juvenil.

Citando DiMagno M. e DiMagno E. (2005), actualmente, existem três grandes grupos de mutações genéticas claramente associadas à PC: PRSS1, SPINK 1 e CFTR.

Cerca de 52-81% dos doentes com pancreatite hereditária apresentam mutações do gene do tripsinogénio catiónico (PRSS1).

Por seu lado, aproximadamente 50% dos doentes anteriormente classificados como padecendo de pancreatite crónica idiopática de manifestação precoce, apresentam mutações no inibidor da serina protease, Kazal tipo 1 (SPINK1) ou no gene regulador transmembranar da fibrose quística (CFTR).

Por seu turno, 20-55% dos doentes com pancreatite crónica tropical apresentam mutação no gene SPINK1.

Mutações do Tripsinogénio Catiónico (PRSS1)

Segundo Papachristou G. e Whitcomb D. (2005), o gene do tripsinogénio catiónico, (PRSS1), que se encontra exhaustivamente estudado, desempenha um papel central na pancreatite hereditária.

Com efeito, a mutação R122H, inicialmente identificada em 1996, parece eliminar um mecanismo de inativação da tripsina.

Uma segunda mutação, descoberta posteriormente, N211, resulta numa síndrome clínica de pancreatite hereditária, com um início ligeiramente mais tardio.

Estas duas mutações são, com efeito, encontradas em cerca de dois terços das famílias com pancreatite hereditária clássica e são, no presente, as duas únicas mutações deste gene cuja pesquisa é recomendada.

Mutações do Inibidor da Serina Protease, Kazal tipo 1 (SPINK1)

Considerando DiMagno M. e DiMagno E. (2005), as mutações do gene SPINK1 podem aumentar o risco de pancreatite, através da inviabilização da capacidade da célula acinar de inibir e contra-atacar os efeitos potencialmente lesivos da tripsina intracelular activada.

Clinicamente, a associação das mutações do SPINK1 à pancreatite crónica idiopática de início precoce e à pancreatite aguda recorrente, foi confirmada através da demonstração de uma prevalência de 19,5% em indivíduos portadores das mutações contra 2,6% em controlos sãos. Foi também demonstrado um início mais precoce da doença nos portadores das mutações deste gene, relativamente aos não-portadores.

Na realidade, a alta prevalência na população geral da mutação N34S do SPINK1 (aproximadamente 2%), relativamente à baixa prevalência da PC (estimada em 0,006%), sugere que as mutações presentes neste gene constituem mais um modificador da doença, do que propriamente uma causa primária de pancreatite.

Mutações do gene Regulador Transmembranar da Fibrose Quística (CFTR)

Ainda de acordo com DiMagno M. e DiMagno E. (2005), a molécula produto final deste gene desempenha um papel crucial no funcionamento adequado da célula ductal pancreática, bem como de outras células epiteliais secretoras de aniões. A perda de função do gene conduz a uma acumulação de material viscoso, bem como a glândulas espessadas.

Progressão de Pancreatite Aguda para Pancreatite Crónica

Encontra-se hoje amplamente disseminada a noção de que o desenvolvimento de pancreatite crónica é o resultado do dano pancreático progressivo, após episódios recorrentes de necro-inflamação pancreática.

Os mecanismos moleculares da doença, particularmente do processo que conduz à fibrose, receberam um importante avanço com a identificação, isolamento e caracterização das células estreladas pancreáticas (CEP).

De acordo com Apte MV et al. (2005), estas são morfológicamente similares às células estreladas hepáticas, responsáveis pela fibrose hepática. Está hoje bem definido que as CEP desempenham um papel fundamental na fibrogénese pancreática, através da capacidade para regular quer a síntese, quer a degradação das proteínas da matriz extracelular.

Estudos *in vitro* demonstraram que as CEP são directamente activadas directamente pelo etanol e pelo acetaldeído. Além disto, estes compostos causam stresse oxidativo nas CEP em cultura sendo que, a incubação destas com etanol e acetaldeído, na presença de vitamina E, previne a sua activação.

Durante o consumo prolongado de álcool, as CEP poderão não estar unicamente expostas aos efeitos daquele e dos seus metabolitos, mas também a citocinas pró-inflamatórias libertadas nos processos necro-inflamatórios. São disto exemplo o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6), a proteína quimiotáctica dos monócitos, o factor transformador do crescimento beta (TGF- β) e o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

Segundo o autor, as CEP apresentam, além de activação parácrina, uma activação autócrina, na medida em que são também elas capazes de sintetizar citocinas.

Este processo é responsável pela auto-perpetuação da activação celular, mesmo na ausência dos estímulos desencadeadores.

Patogenia da Pancreatite Auto-Imune

Trata-se de uma entidade relativamente incomum, consistindo numa forma de pancreatite crónica não relacionada com o consumo de álcool. Encontram-se descritos apenas cerca de 150 casos na literatura médica internacional (a maioria no Japão) - Witt H. et al (2007).

Esta, caracteriza-se pela presença de:

- 1- Aumento das gamaglobulinas séricas (particularmente da IgG4);
- 2- Presença de auto-anticorpos (anticorpos anti-nucleares, anticorpos anti-lactoferrina, anticorpos anti-anidrase carbónica e factor reumatóide);
- 3- Fibrose pancreática com infiltrado linfocitário;
- 4- Ausência de calcificações pancreáticas;
- 5- Associação a outras doenças auto-imunes;
- 6- Resposta à terapêutica com cortico-esteróides.

Takayama et al (2006) constataram que cerca de um terço dos doentes que sofriam de PAI e que se encontravam sob terapêutica com prednisolona, sofreram ataques de pancreatite aguda recorrente.

A patogenia desta entidade clínica permanece, ainda, globalmente desconhecida, mas estudos experimentais sugerem a existência de expressão anómala do antigénio de superfície HLA-DR, o qual aparece expresso de forma aberrante nas células acinares pancreáticas.

Patogenia da dor

Segundo DiSebastiano P. et al (2004), existem diversas especulações relativamente à origem da dor na pancreatite crónica. Trata-se, na realidade, de um processo multi-etiológico de complexas interações entre mecanismos neuro-biológicos.

De entre as hipóteses discutidas é possível teorizar os seguintes mecanismos fundamentais:

Pressão intrapancreática aumentada

Muitos investigadores relacionaram a origem da dor com a pressão aumentada nos ductos pancreáticos e tecidos adjacentes.

Esta hipótese é suportada por observações de que a descompressão de um ducto pancreático dilatado ou de um pseudoquisto, alivia a dor.

Por outro lado, a suplementação enzimática pancreática pode também aliviar a dor em alguns doentes, devida ao mecanismo de *feed-back* de regulação da colecistoquinina (CCK), da secreção exócrina de proteases para o lúmen do intestino delgado.

De acordo com esta hipótese, a administração de enzimas pancreáticas reduz a hiper-colecistoquininémia nos doentes com pancreatite crónica, logo resultando na menor estimulação do pâncreas, produzindo menor pressão ductal, diminuindo a dor – Manes G. et al (1994).

Não obstante, a insuficiência pancreática que surge vários anos após a instalação da pancreatite crônica pode ser acompanhada pela redução parcial ou total da dor.

Contudo, esta teoria foi questionada por estudo epidemiológicos que mostram que, apesar da insuficiência pancreática, a dor permanece mesmo com o aparecimento de calcificações, abstinência alcoólica ou cirurgia pancreática.

Foi, inclusivamente, estimado que cerca de 30% dos doentes tratados com cirurgia descompressiva ainda exibiam ataques recorrentes de dor – Beger HG et al (1999)

Isquemia pancreática

Outra hipótese sugere que a dor é induzida quando a pressão pancreática ductal e do parênquima produz uma síndrome compartimental, que causa isquemia (DiSebastiano P. et al (2004)).

Fibrose pancreática

A fibrose conduz a pressão intra-ductal aumentada no pâncreas cronicamente inflamado, logo à dor no curso da doença.

Contudo, estudos têm vindo a demonstrar que o grau de fibrose pancreática não se correlaciona com a dor.

Pseudoquisto pancreático

Os pseudoquistos podem causar dor intensa nestes doentes. Na maioria dos casos (60%), o tratamento com octreótido resulta na redução de tamanho e eventual desaparecimento dos pseudoquistos, com concomitante diminuição da dor.

O alargamento do pseudoquisto, causando compressão das estruturas adjacentes, poderá eventualmente ser o mecanismo desencadeador da dor - DiSebastiano P. et al (2004).

Inflamação neurogénica do pâncreas

A severidade da dor correlaciona-se com a duração do consumo alcoólico, calcificações pancreáticas e com a percentagem de eosinófilos no infiltrado celular inflamatório peri-neural, mas não com a dilatação ductal, de acordo com DiSebastiano P. et al (2004).

Segundo os mesmos autores, diversos estudos relataram um aumento no número e diâmetro das fibras nervosas do decurso da doença, bem como da produção de neurotransmissores.

Conclusão dos autores: A correlação entre os mecanismos moleculares sucintamente descritos e a dor foram demonstrados na pancreatite crónica, evidenciando uma forte interacção neuro-imunitária entre a patogénese e inflamação nesta patologia.

Poder-se-á depreender da informação que foi até aqui apresentada, que existem complexas interacções entre factores genéticos, imunológicos e ambientais que conduzem ao surgimento da doença.

Factores de risco múltiplos interagem num modelo *multiple-step*: a lesão pancreática pode ocorrer através de mecanismos diferentes, com transição entre pancreatite aguda, pancreatite aguda recorrente e, finalmente, pancreatite crónica.

O risco global é, efectivamente, um produto de todos os factores de risco, de modo aditivo ou multiplicativo, de acordo com Uomo G. e Manes G. (2007).

A susceptibilidade para desenvolver pancreatite crónica em doentes alcoólicos depende da expressão de mutações de um só gene ou deriva de polimorfismos genéticos complexos.

Por outro lado, outros factores ambientais, entre os quais os hábitos tabágicos, podem influenciar o risco de calcificações pancreáticas e a severidade da doença.

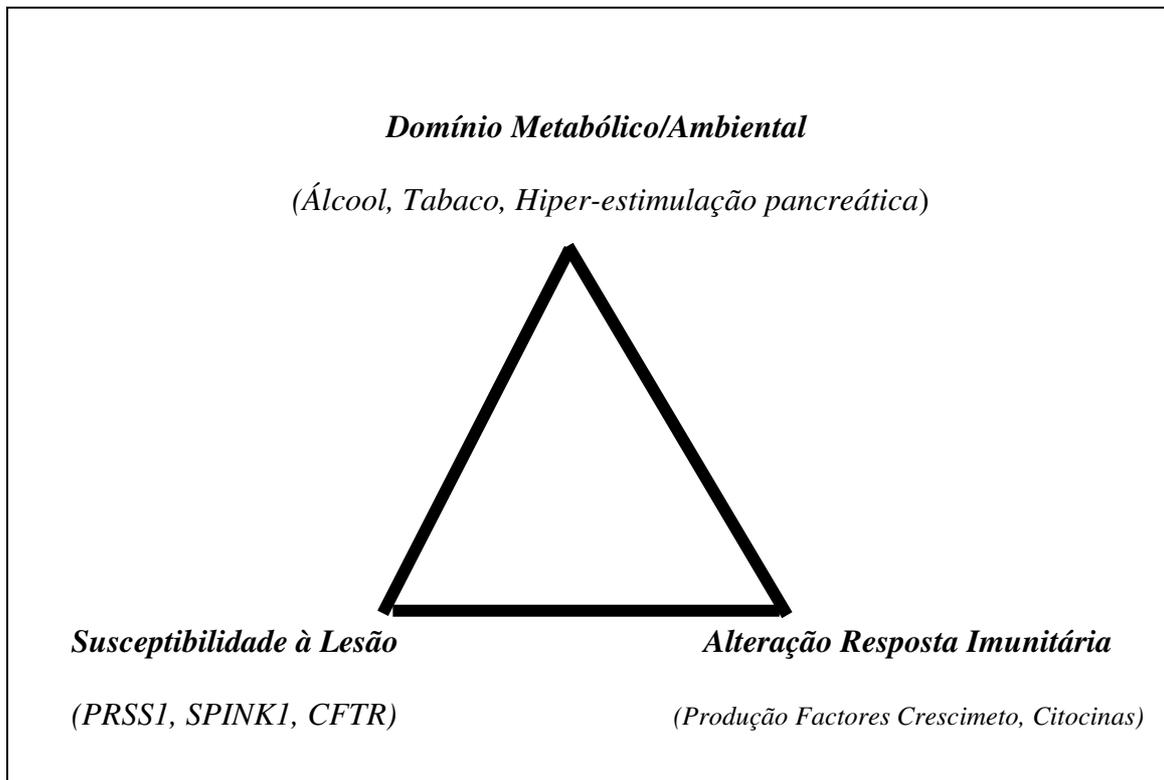
As alterações da resposta imunitária induzida por mutações genéticas, associadas a factores ambientais, representam o factor determinante da fibrose pancreática.

Modelo de Interação de Factores de Risco Múltiplo

- *Domínio metabólico e ambiental*: (Álcool, Tabaco) / outras condições com hiperestimulação pancreática (hipertrigliceridemia, hipercalcemia)

- *Domínio da protecção inadequada à lesão*: mutações no PRSS1, SPINK1 e CFTR/ obstrução ductal, pâncreas *divisum*, estenose/disfunção esfíncter Oddi.

- *Domínio resposta imune alterada*: hiperexpressão de citocinas/Factores de crescimento/ Factores ambientais.



DIAGNÓSTICO

A sintomatologia da doença surge de acordo com o grau de alteração morfológica causada pelos diferentes factores etiológicos.

Numa fase inicial, quando estas alterações são menos pronunciadas, as manifestações clínicas poderão ser inexistentes ou estar limitadas a sintomas dispépticos.

Na realidade, a pancreatite crónica segue um padrão de transformação que assenta em vários degraus, podendo ser dividida em quatro estadios:

- O período inicial sub-clínico ou latente, seguido de uma fase na qual se verificam as complicações inflamatórias; um terceiro período globalmente referenciado como insuficiência pancreática exócrina e, por fim, uma fase caracterizada pela ausência de dor.
- O estadio sub-clínico apresenta uma duração de um a vinte anos, na qual os doentes se apresentam totalmente assintomáticos. Apenas quando alterações histológicas típicas de pancreatite crónica são evidentes, com franca lesão do órgão, a doença se torna sintomática.
- Nesta fase, a ecografia e a tomografia computadorizada (TC) podem não garantir um diagnóstico. Contudo, e de acordo com estudos prévios, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) poderá evidenciar alguns dos critérios definidos pela Classificação de Cambridge.
- O segundo período, tem uma duração que ronda os 5 a 6 anos, desde o início das manifestações clínicas, e termina na insuficiência exócrina. Nesta fase, a dor, bem como as complicações inflamatórias marcam presença, designadamente

pseudoquistos, estenoses do tracto biliar, trombose da veia esplénica, entre outros.

- O período da insuficiência exócrina surge, em média, oito anos após o início da sintomatologia. Neste, a dor persiste e a função exócrina diminui acentuadamente, surgindo esteatorreia.
- Finalmente, quando se verifica uma ausência de função exócrina, o quadro clínico caracteriza-se por inexistência de dor associada a diabetes e, eventualmente, má-nutrição por insuficiência endócrina concomitante - Dominguéz-Muñoz J. (2005).

a) Clínico

Dor Abdominal

A dor abdominal constitui o sintoma mais comum de pancreatite crónica. Contudo, é difícil diferenciar a dor causada pelo processo inflamatório pancreático, daquela que tem origem noutras condições clínicas de origem abdominal.

A dor localiza-se frequentemente ao abdómen superior e médio. Por vezes, apresenta outras localizações abdominais, podendo irradiar para o dorso. Pode ocorrer de forma independente das refeições, ou então nos trinta minutos que se seguem à ingestão alimentar, podendo assemelhar-se à dor causada por angina abdominal de origem mesentérica. Neste grupo de doentes a perda de peso é, frequentemente, um

sinal precoce, indicando que os doentes evitam os alimentos no sentido de prevenir os acessos dolorosos.

Perda de peso e alterações da função pancreática exócrina

A perda de peso constitui um sinal frequente. Pode dever-se à redução da ingestão de alimentos pelo receio da dor que daí possa advir, ou devida à grave insuficiência pancreática exócrina. Uma diminuição na secreção de lipase conduzirá a esteatorreia e a diarreia.

Nos doentes que se apresentem com perda acentuada de peso, uma ecografia abdominal, bem como a mensuração dos níveis fecais de gordura são úteis, no sentido de despistar uma causa pancreática. As consequências clínicas *major* da insuficiência exócrina pancreática são a má-digestão lipídica e a esteatorreia.

A má digestão de gorduras constitui a principal causa de perda de peso em doentes com insuficiência pancreática exócrina.

Os níveis circulantes de micro-nutrientes e vitaminas são deficientes em doentes com má-digestão lipídica, entre os quais o magnésio, cálcio, ácidos gordos essenciais e vitaminas A, D, E e K. Os níveis plasmáticos de lipoproteína C de alta-densidade, apolipoproteína A-I (APO A-I) e lipoproteína A encontram-se também diminuídos, facto que foi associado a um maior risco cardio-vascular nestes doentes – Domínguez-Muñoz J. (2005).

Alterações da Função endócrina na PC

Cavallini et al (1993) sugeriram que as anomalias no metabolismo da glicose na pancreatite crónica resultam, não só da diminuição da capacidade de secretar insulina, mas também de uma progressiva insulino-resistência.

Estudos citados por Angelopoulos N. et al (2005) revelam que a intolerância à glicose se deve ao défice secretor das células β . Baixos níveis de ácido linoleico poderão também estar associados à insulino-resistência. Por outro lado, as células α parecem ser mais resistentes aos efeitos da doença.

Foi demonstrado que os níveis basais de glucagon se mantêm estáveis em doentes com pancreatite crónica.

As manifestações clínicas associadas a diabetes mellitus ocorrem mais frequentemente nas pancreatites crónicas consideradas idiopáticas do que na pancreatite de origem alcoólica – Lankrich P. e Lembcke B. (2005).

A diabetes de etiologia pancreática constitui cerca de 0,3% de todos os casos. Em populações com pesados hábitos etílicos, a prevalência aproxima-se de 1%. A incidência depende de numerosos factores, como a etiologia, presença ou ausência de calcificações e duração da doença - Angelopoulos N. et al (2005). Boreham B. e Ammori BJ (2003) concluíram que a diabetes se observava em cerca de 20% dos doentes com PC alcoólica ao fim de 6 anos e que cerca de 50% dos doentes desenvolviam essa condição após 10 anos.

Larson et al (1987), num estudo que envolveu 88 doentes com PC, identificou 35% de indivíduos apresentando diabetes insulino-dependente e 31% de diabetes não-insulino dependente/intolerância à glicose.

Verificou-se também, num outro estudo que, tanto a secreção de insulina como de glucagon se encontram mais comprometidas na pancreatite crónica associada a calcificações, do que aquela que não apresenta calcificações - Hardt PD et al (2003).

Por outro lado, foi também demonstrado que as anomalias metabólicas constituem um outro aspecto a ter em consideração nesta doença. Desta forma, as concentrações plasmáticas de zinco e selénio encontram-se abaixo do normal em doentes com pancreatite crónica. Os níveis de ácido linoleico encontram-se também diminuídos em doentes com diabetes pancreática, facto se deverá à má-absorção lipídica. Encontra-se bem definido que a sua diminuição relativamente aos ácidos gordos saturados está associada a um aumento da mortalidade por doença cardíaca coronária - Angelopoulos N. et al (2005).

Outras alterações Gastro-Intestinais

Num estudo realizado por Mizushima T. et al (2004) pretendeu-se avaliar os efeitos das enzimas orais na motilidade gastro-biliar pós-prandial em doentes com pancreatite crónica, compreender melhor a relação entre a insuficiência endócrina e exócrina e a função gastro-biliar e investigar o mecanismo da dismotilidade gastrintestinal associada à doença.

Este estudo revela, pela primeira vez, que um esvaziamento rápido do estômago, é provavelmente causado pela diminuição do *output* pancreático de lipase.

O tempo de esvaziamento gástrico diminuiu através da administração de enzimas orais, de forma dose-dependente, sendo que a administração de uma dose tripla, reduziu o TEG para valores normais.

Estes resultados sugerem que o esvaziamento gástrico é regulado pelo grau de digestão da refeição.

Por outro lado, o pâncreas é o local major de produção de PP (peptideo pancreático). A sua libertação deve-se à ingestão de alimentos, tendo um efeito relaxante na vesícula biliar e aumentando a motilidade gástrica. A sua secreção inapropriada nestes doentes é um dos factores apontados como responsável pela dismotilidade gastro-biliar pós-prandial – Mizushima T. et al (2004).

De acordo com Nakamura Y. et al (2004), as pancreatites crónicas de etiologia alcoólica e idiopática apresentam características clínicas diferentes: a dor abdominal, os episódios recorrentes de pancreatite aguda, a associação ao fumo do tabaco, as calcificações pancreáticas e os pseudoquistos são, efectivamente, mais frequentes na primeira.

b) Bioquímico

Parâmetros Séricos

Em doentes que se apresentem com dor, os níveis de enzimas pancreáticas, particularmente da amilase e da lipase, são determinados, no sentido de identificar um episódio agudo da doença.

Em doentes sem episódios recorrentes de pancreatite, níveis séricos reduzidos de tripsinogénio, lipase ou amilase podem ser encontrados.

A sensibilidade destes testes é inferior a 60%, pelo que nenhum deles *per se* é suficiente para o estabelecimento inequívoco do diagnóstico - Dominguez-Muñoz (2005).

Num estudo de Yasuda M. et al (2008), pretendeu-se clarificar se os níveis séricos de determinadas quimiocinas e citocinas seriam marcadores biológica e funcionalmente úteis no sentido de avaliar a severidade da pancreatite crónica. Com efeito, verificaram que o valor sérico da proteína quimioattractiva dos monócitos (MCP-1) em doentes com PC não se encontrava significativamente aumentados. Por outro lado, os valores séricos de TGF- β 1 eram significativamente superiores relativamente aos grupos controlo. Constataram ainda que os níveis de s-fractalquina (s-fractalkine) estavam também aumentados.

As conclusões sugerem que a determinação do TGF- β 1 poderá ser útil no diagnóstico de estadios moderados de PC de origem não-alcoólica e a s-fractalquina no diagnóstico de estadios precoces de PC não-alcoólica.

Testes de Função Pancreática

A revisão de artigos que avaliam os testes de directos e indirectos da função pancreática não fornece informação relevante relativamente à validade dos testes, indicando assim a sua limitada utilidade clínica.

O teste respiratório confirmou-se como sendo pouco sensível e não recomendado no diagnóstico de pancreatite crónica.

Os testes de avaliação da gordura fecal não deverão ser valorizados no diagnóstico de pancreatite crónica de gravidade moderada - Dominguez-Muñoz (2005).

Actualmente, os testes de função pancreática apresentam uma utilidade residual, sendo aqui referidos pelo seu interesse histórico:

Testes directos

Teste da Secretina-CCK

Testes Indirectos

Quantificação da gordura fecal

Níveis fecais de enzimas pancreáticas

NBT-PABA

Teste do Pancreolauryl

Teste de consumo de amino-ácidos

Testes Respiratórios (substratos marcados com ^{13}C).

Testes de avaliação da Função Pancreática - Dominguez-Muñoz J. (2005).

Teste	Comentário
Lipase e Amilase séricas	Baixa especificidade para PC
Bilirrubinas totais, Fosfatase Alcalina e Transaminases hepáticas	Elevação na pancreatite biliar e obstruções ductais por estenose/nódulos
Glicemia em jejum	Elevação sugere diabetes pancreática
Testes de Função Pancreática: Gordura fecal Elastase fecal Estimulação com Secretina Tripsinogénio sérico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ > 7 g/dia é anormal; Quantitativo; Requer 72h; Em dieta de 100g de lípidos/dia. ➤ < 0,2 mg/kg de fezes é anormal; Não-invasivo; Suplementação pancreática exógena não altera os resultados; Necessárias 20g de fezes. ➤ Pico de bicarbonato < 80 mEq/L na secreção duodenal; Melhor teste para diagnosticar insuficiência pancreática exógena. ➤ < 20 ng/mL é anormal.
Perfil Lipídico	Elevação significativa dos triglicerídeos é causa rara de PC
Calcémia	Hiperparatiroidismo constitui causa rara de PC
IgG4, Anticorpo anti-nuclear; Factor Reumatóide; Velocidade de Sedimentação Eritrocitária	Anomalia pode indicar pancreatite de etiologia auto-imune

Tabela 2 - Testes laboratoriais de avaliação da Função Pancreática – Adaptado de Rajasree J et al (2007).

c) Imagiológico

Ocupam, nos dias de hoje, um lugar de destaque na abordagem, diagnóstico e acompanhamento dos doentes que se apresentem com pancreatite crónica.

Radiografia simples do Abdómen

Apesar de ter perdido terreno para as técnicas mais recentes, a radiografia abdominal pode ser útil: Calcificações, quando associadas a um quadro clínico sugestivo, podem facilitar o diagnóstico.

Ecografia Abdominal

Corresponde a uma técnica de baixo custo, que representa habitualmente o primeiro passo na abordagem imagiológica do doente.

Alterações ductais, calcificações e quistos são detectados com maior sensibilidade através desta técnica.

Outras complicações da pancreatite, como a distensão gástrica ou duodenal, bem como a dilatação da via biliar comum, podem também ser demonstradas, embora com menor acuidade diagnóstica.

Contudo, em doentes com excessivo gás intestinal, ou que apresentem íleo funcional associado a pancreatite aguda, a visibilidade encontra-se frequentemente comprometida, tornando a técnica quase exclusivamente dependente do operador.

A sensibilidade relatada na pancreatite crónica, varia entre 48 e 96% - Villalba-Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005).

Tomografia Computorizada

As alterações precoces da pancreatite crónica são dificilmente visualizáveis através desta técnica imagiológica.

Contudo, de acordo com alguns autores, é o melhor método imagiológico para a avaliação inicial de um distúrbio pancreático crónico, bem como das suas complicações.

É particularmente útil na identificação das tumorações pancreáticas que contêm líquido – abscessos, pseudoquistos – e depósitos focais de cálcio.

A diferenciação entre lesões inflamatórias e neoplásicas é, por outro lado, difícil. Os agentes de contraste orais, hidrossolúveis, podem ser utilizados para opacificar o estômago e o duodeno. Esta estratégia permite uma delineação mais precisa das diversas estruturas anatómicas e, assim, das lesões expansivas.

A TAC dinâmica – recorrendo à administração intra-venosa de produto contrastado - é útil para estimar o grau de necrose pancreática e prever a morbimortalidade;

Por seu lado, a TAC helicoidal proporciona imagens nítidas de uma forma mais célere, eliminando os artefactos produzidos pela movimentação do doente. – Toskes P. e Greenberg N. (2008)

As características típicas da doença avançada são facilmente reconhecíveis, e incluem a dilatação do ducto pancreático principal e das suas ramificações, atrofia focal

ou difusa do parênquima, calcificações, dilatações biliares ductais, alterações da gordura peri-pancreática e os pseudoquistos.

A sensibilidade da TAC na pancreatite crónica varia de 60% a 95%, dependendo do estadio e da severidade da doença - Villalba-Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005).

A TAC apresenta, neste sentido, a sua maior indicação na detecção e no acompanhamento das complicações decorrentes da doença.

Ressonância Magnética Nuclear

De acordo com Miller F et al (2004), o diagnóstico de PC através da ressonância magnética nuclear (RMN) é baseado na intensidade do sinal, bem como em anomalias morfológicas do parênquima, ducto pancreáticos e do tracto biliar.

As alterações precoces incluem um pâncreas com baixo sinal em imagens ponderadas em T1 com supressão de gordura, atraso de incremento após administração de contraste e ramos colaterais dilatados.

Por seu lado, as alterações tardias consistem em atrofia ou alargamento parenquimatosos, pseudoquistos, dilatação ou estenose ductal e calcificações ductais.

Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

De acordo com Calvo MM et al (2002), é considerada a técnica *gold-standard* no diagnóstico de pancreatite crónica.

As alterações tipicamente observadas nos ductos pancreáticos incluem dilatações, estenoses e anomalia das ramificações, defeitos de preenchimento devidos a cálculos, rolhões mucosos/detritos e pseudoquistos. A severidade destas alterações possibilita o estadiamento da doença, de acordo com a Classificação de Cambridge.

	CPRE	Ultrassom/TAC
Normal	Visualização de toda a glândula/ausência anomalias	Visualização de toda a glândula/ausência anomalias
Equívoco	<3 ramificações anormais	Um dos seguintes: 1-Diâmetro do ducto pancreático 2-4mm 2-Glândula aumentada uma ou duas vezes
Ligeiro	> 3 ramificações anormais	Dois ou mais dos seguintes: 1-Quisto < 10mm 2- Irregularidades ductais 3-Necrose focal aguda 4-Parênquima heterogêneo 5-Aumento ecogenicidade da parede ductal 6-Contornos irregulares cabeça/corpo
Moderado	> 3 ramificações, com alterações do Wirsung	Igual acima
Grave	Todos os acima e 1/mais dos seguintes: 1-Quisto > 10mm 2-Defeitos de preenchimento intra-ductal 3-Cálculos/Calcificações 4-Estenose ductal 5-Dilatação/irregularidade ductal 6-Invasão órgão contíguo, ao ultrassom/TAC	Todos os acima e 1/mais dos seguintes: 1-Quisto > 10mm 2-Defeitos de preenchimento intra-ductal 3-Cálculos/Calcificações 4-Estenose ductal 5-Dilatação/irregularidade ductal 6-Invasão órgão contíguo, ao ultra-som/TC

Estadiamento da Pancreatite Crônica através de métodos imagiológicos: Classificação de Cambridge (1983) - Villalba-Martín C. e Domínguez-Muñoz (2005).

Contudo, o estadio Cambridge I é frequentemente questionado quanto à sua fiabilidade diagnóstica - Toskes P. e Greenberg N. (2008).

A sua maior contribuição é, com efeito, a identificação de anomalias estruturais, como estenoses, cálculos ou quistos.

Apesar de ser considerado o método imagiológico mais sensível na detecção das alterações precoces da doença, é uma técnica dependente do operador, dispendiosa e invasiva. Outras desvantagens incluem o facto de ser frequentemente necessária a administração de sedação; Por outro lado, a canulação bem sucedida só é obtida em 70-91% dos doentes, sendo a opacificação das áreas proximais à obstrução limitada.

A morbilidade situa-se entre 1 e 7%, sendo a mortalidade de aproximadamente 0,2%.

Estes problemas podem ser resolvidos recorrendo à observação do ducto pancreático principal através de RMN - Villalba-Martín C. e Domínguez-Muñoz (2005).

Eco-endoscopia

A eco-endoscopia (USE) apresenta uma sensibilidade de 97% e especificidade de 60%, emergindo como teste diagnóstico de primeira linha de PC nas suas fases iniciais e na avaliação de lesões quísticas e nodulares.

As complicações decorrentes são pouco frequentes (2 a 3% dos doentes desenvolvem pancreatite e menos de 1% hemorragia e infecção) - Rajasree J et al (2007).

De acordo com Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005), treze critérios, entre os quais a maior ou menor ecogenicidade, lobulação aumentada e alterações dos grandes/pequenos ductos, foram documentados.

Actualmente, a pancreatite crónica é diagnosticada por USE, se três ou mais dos seguintes critérios diagnósticos se encontrarem presentes:

Ducto	Parênquima
Cálculos	Filamentos ecogénicos
Paredes ductais ecogénicas	Focos ecogénicos
Paredes ductais irregulares	Calcificações
Estenose	Contornos lobulares
Ramos colaterais visíveis	Quisto
Dilatação ductal	

Critérios ultra-sonográficos endoscópicos para Pancreatite Crónica - Toskes P e Greenberg N (2008)

Aceita-se que a ausência destes critérios possibilita, com grande probabilidade, a exclusão deste diagnóstico, ao passo que a presença de 5 ou 6 critérios indicam o diagnóstico de pancreatite crónica – Kahl S. e Malfertheiner P. (2005).

Raimondo M. e Wallace MB (2004), concluíram que a sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo da Eco-endoscopia no diagnóstico de pancreatite crónica, variam consideravelmente em diferentes estudos, sendo que dependem fortemente no número de critérios utilizados para o diagnóstico. O significado de menos de 5 critérios presentes encontra-se, assim, por interpretar.

Segundo Toskes P. e Greenberg N. (2008), os nódulos pancreáticas podem ser biopsados pela USE, a qual permite também realizar bloqueios neurais.

No presente, é ainda nebulosa a definição de critérios úteis ao diagnóstico de pancreatite crónica em doentes que se apresentem com uma CPRE normal - Raimondo M. e Wallace MB (2004).

Por outro lado, tem-se verificado que, em determinadas situações, se estabelece um diagnóstico precipitado de pancreatite crónica em doentes que apresentam testes de função pancreática normal e CPRE normal, mas com apenas ligeiras alterações à eco-endoscopia – Gupta V e Toskes P (2005).

Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é considerada útil em doentes em risco de desenvolver pancreatite pós-CPRE, com pouca probabilidade de alterações ductais, ou previamente submetidos a cirurgia gástrica ou pancreática.

A visualização completa do Wirsung dilatado em doentes com pancreatite crónica aproxima-se dos 100%. Não é possível, contudo, visualizar as ramificações ductais através de simples CPRM.

Citando Czakó L (2007), a CPRM possibilita não só a visualização das alterações ductais, mas também fornece informação funcional do pâncreas - monitorização da dinâmica de fluxo pancreático após administração de secretina.

É possível, de acordo com Hellerhoff KJ et al (2002), melhorar a sua acuidade recorrendo à administração de secretina (S-CPRM).

Assim, a sensibilidade global da CPRM, aumenta de 77% para 89%, e o valor preditivo negativo de 84% para 98%. Todo o Wirsung, bem como as suas ramificações, são visualizáveis em 100% dos doentes, por S-CPRM, quando comparada com CPRM – 71 a 91% - Villalba-Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005).

Por outro lado, a S-CPRM é também útil na avaliação da função exócrina pancreática. Esta é feita através da mensuração do *output* de volume de fluido libertado no duodeno.

É também possível, em caso de obstrução ductal, visualizar ambos os lados da obstrução, facto que não se verifica com a CPRE.

O *follow-up* de doentes que apresentavam resultados alterados após S-CPRM, mas exame normal por CPRE, mostrou que estes evoluíram para um quadro francamente estabelecido de pancreatite crónica.

CPRM vs CPRE

Tanto a CPRM, como a USE, podem substituir a CPRE em alguns doentes. À medida que estas técnicas forem sendo aperfeiçoadas, poderão vir a ser seleccionados enquanto testes diagnósticos de primeira linha para avaliação das alterações ductais pancreáticas - Toskes P. e Greenberg N. (2008).

A comparação entre CPRE e CPRM, em caso de pancreatite crónica, revelou uma concordância de 83-100% na identificação de dilatações ductais, 70-92% na identificação de estenoses e 92-100% na identificação de defeitos de preenchimento.

Em caso de obstrução ductal, a CPRM, ao contrário da CPRE, é capaz de explorar ambos os lados da obstrução - Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de pancreatite crônica inclui uma miríade de entidades clínicas, que se poderão sistematizar da seguinte forma:

Patologia	Sinais/Sintomas	Avaliação
Neoplasia pancreática	Modificação na severidade da dor, evitamento alimentar (dor), perda ponderal, icterícia	CPRE e TAC detectam tumorações por estenoses ductais. Biópsia pancreática Marcadores Tumoriais (CA19.9, CEA)
Pancreatite Aguda	Evidência de falência orgânica (insuficiência respiratória, renal, hipotensão, alterações consciência)	Aumento da lipase/amilase superior 3 vezes normal. TC abdominal
Cólica Biliar	Dor hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, anorexia, exacerbada pelos alimentos gordos	Ecografia abdominal: Colelitíase. Colecistografia Alteração enzimas hepáticas
Doença Ulcerosa Péptica	Desconforto abdominal superior, dispepsia, anemia ferripriva, hemorragia GI	Endoscopia digestiva alta Trânsito GI
Isquemia Mesentérica	Dor pós-prandial peri-umbilical, evitamento alimentar (dor), perda ponderal.	Suspeição clínica. Angiografia Aumento inespecífico lipase/amilase.
Aneurisma aorta abdominal	Quando há ruptura: dor abdominal/dorsal, tumoração pulsátil, hipotensão	Ecografia TC/RMN
Enfarte miocárdio	Parede inferior: Dor epigástrica, náuseas, vômitos, diaforese, dispneia.	ECG Enzimologia cardíaca
S.I.I.	Alteração dos hábitos intestinais e dor abdominal	Clínica.
Obstrução Intestinal	Dor paroxística, náuseas, vômitos	Radiografia abdómen TC
Gastroparésia	Distúrbio da motilidade: náuseas, vômitos, saciedade precoce, perda ponderal	Estudo esvaziamento gástrico c/ ou s/ manometria.
Somatização	Distúrbio neuropsiquiátrico: dor, sintomas GI, sexuais e neurológicos	Clínica.
Nefrolitíase	Dor unilateral com distribuição típica. Náuseas, vômitos, disúria, urgência miccional, hematúria	TC helicoidal não-contrastada Ecografia Pieulografia intravenosa Urinálise

Adaptado de © Epocrates Inc, All rights reserved

Diferenciação entre Pancreatite Crónica e Cancro Pancreático

A diferenciação entre pancreatite crónica e cancro pancreático constitui um problema clínico, em doentes que surgem com sintomatologia inaugural e que se apresentam com nódulo pancreático, ou mesmo em doentes com pancreatite crónica de longa data, uma vez que apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro pancreático.

O cancro pancreático é a neoplasia maligna mais frequentemente encontrada na pancreatite crónica. (8-26x mais que em doentes sem doença pancreática prévia) - Nakamura Y. et al (2004).

A TAC é pouco útil na identificação de adenocarcinomas ductais que surgem num quadro já estabelecido de pancreatite crónica, devido à reduzida diferença na densidade entre a lesão tumoral – que é habitualmente hipovascularizada – e o parênquima pancreático, também ele hipovascularizado devido à fibrose. Graziani R et al (2005).

Por outro lado, à CPRM, um ducto pancreático normal ou ligeiramente estenótico foi observado em 85% dos doentes com PC e apenas em 4% dos doentes com cancro pancreático (sinal da “invasão ductal” na CPRM) - Ichikawa T et al (2001).

A cateterização selectiva das artérias celíaca e mesentérica superior, combinada com a cateterização super-selectiva de outras artérias, tais como as hepática, esplénica e gastro-duodenal, permite a visualização do pâncreas e identificação de neoplasias pancreáticas, bem como dos pseudoquistos. As neoplasias do pâncreas podem ser identificadas pela compressão de vasos sanguíneos decorrentes de lesões expansivas - Toskes P. e Greenberg N. (2008).

A CPRE pode proporcionar informação útil acerca do estado do sistema ductal pancreático, sendo portanto um elemento vital no diagnóstico diferencial da doença pancreática.

A abordagem via CPRE inclui a recolha de suco pancreático e/ou duodenal, ao qual poderá ser posteriormente realizado estudo citológico.

O carcinoma do pâncreas caracteriza-se pela estenose ou pela obstrução do ducto pancreático ou do colédoco. Na pancreatite crónica, tal como já referido, as alterações à CPRE consistem no estreitamento luminal, associado a anomalias do sistema ductal, com estenose, dilatação, saculação, ectasia e bloqueio ductal por depósitos cálcicos.

A biópsia aspirativa pancreática com orientação imagiológica (eco-guiada, TAC-guiada), designadamente a punção-aspirativa guiada por eco-endoscopia, distingue frequentemente massas inflamatórias de neoplasias do pâncreas - Toskes P. e Greenberg N. (2008).

As sensibilidades da ecografia e da TAC nesta diferenciação são de 98% e 94%, respectivamente. Por seu turno, as especificidades são de 90% e 95%, respectivamente.

A S-CPRM assume também um papel crescente no diagnóstico diferencial entre nódulos inflamatórios e malignos do pâncreas - Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005).

Actualmente, e de acordo com Witt H. et al (2007), a Tomografia por Emissão de Positrões recorrendo a 2-(18F)-Fluoro-2-Desoxi-D-Glicose (PET-FDG) representa um exame complementar com crescente potencial no que se refere a este tipo de diagnóstico diferencial. Um estudo recente, demonstrou que a PET-FDG apresenta uma capacidade de estabelecer o diagnóstico diferencial, com 91% de sensibilidade e 87% de especificidade - Witt H. et al (2007).

Com efeito, a PET-FDG poderá ser útil na detecção de cancro pancreático em doentes que apresentem pancreatite crónica, e que portanto têm um risco aumentado de desenvolver neoplasia.

TRATAMENTO

A abordagem do doente com pancreatite crónica constitui, ainda actualmente, um interessante desafio clínico.

Para a maioria dos doentes o tratamento médico constitui uma boa opção, especialmente naqueles que necessitam de terapêutica substitutiva, quer para a insuficiência exócrina, quer para a endócrina.

A cessação do consumo de álcool é, regra geral, imperiosa na abordagem terapêutica destes doentes. A cessação etílica encontra-se associada, numa larga percentagem de doentes, a um alívio considerável da dor.

O controlo da dor pode ser conseguido não só recorrendo a métodos farmacológicos, mas também através de tratamento endoscópico e/ou cirúrgico.

São de seguida apresentadas as principais armas terapêuticas correntemente utilizadas.

Tratamento Farmacológico da Dor

Analgésicos

A terapêutica com analgésicos é, habitualmente, inevitável na abordagem do doente com pancreatite crónica.

Como primeira linha, recorre-se aos analgésicos não narcóticos, como o acetaminofeno ou os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) – van Esch AAJ et al (2006).

Inibidores da Cox-2

Dados recentes indicam que a sobre-expressão da cox-2 se correlaciona com o estadio da doença e com a diabetes mellitus. Este facto, aponta para que o tratamento da dor na PC com estes fármacos (celecoxib, rofecoxib e valdecoxif), possa ser vantajoso.

Contudo, raramente consegue traduzir-se numa diminuição significativa da dor, sendo que, na maioria dos doentes, é necessário recorrer aos fármacos opióides - van Esch AAJ et al (2006).

Agonistas dos receptores opióides

Os receptores $M\mu$ são o alvo preferencial da analgesia para doentes com pancreatite crónica.

Em primeira linha utiliza-se o tramadol; a morfina é, também, frequentemente utilizada. O tramadol apresenta as vantagens de possuir menores efeitos adversos gastro-intestinais, particularmente no que concerne à motilidade.

Com o intuito de diminuir a dependência opióide nestes doentes, preconiza-se a prescrição de opióides de libertação lenta, com maior duração de acção, e com menor acesso ao sistema nervoso central (SNC), para evitar os efeitos euforizantes. Neste sentido, a aplicação parenteral de opióides de acção rápida, como a petidina/meperidina, deve ser evitada.

Existem diferentes formulações para morfina e metadona. Outra possibilidade é o fentanil transdérmico. Este apresenta alta afinidade selectiva para aqueles receptores,

com maior potência analgésica que a morfina, apresentando também menos efeitos adversos, designadamente a obstipação.

Num estudo, o fentanil transdérmico foi comparado com uma formulação de libertação de morfina sendo que não foi observada, no que concerne à opção dos doentes, diferença relativamente à preferência, efeito analgésico, ou qualidade de vida – Niemann T. et al (2000).

A dor visceral pode ser inibida através da administração de agonistas dos receptores K.

Num estudo citado por van Esch AAJ et al (2006), verificou-se que poucos efeitos secundários foram relatados, aquando do tratamento com estes fármacos, facto que contrasta com a terapêutica com agonistas $M\mu$, que se acompanha habitualmente de sérios efeitos secundários, como obstipação e efeitos centrais como sedação, náuseas e depressão respiratória. Presentemente, o único agonista K utilizado é a oxicodona.

Tratamento da sensibilização central

De acordo com Subramaniam K et al (2004), o bloqueio dos receptores NMDA consegue inibir a hiperalgesia devida a sensibilização central nos doentes com pancreatite crónica. O anestésico quetamina é o único fármaco clinicamente disponível, com potente efeito de bloqueio destes receptores.

Contudo não existem, até à data, estudos formais disponíveis sobre a sua utilização nestes doentes - van Esch AAJ et al (2006).

Enzimas pancreáticas

O mecanismo pelo qual se considera que as enzimas pancreáticas aliviam a dor nos doentes com pancreatite consiste num *feed-back* negativo sobre a estimulação pancreática.

Na PC existe uma menor actividade das proteases intra-duodenais devido à lesão acinar, facto que se traduz numa maior produção de CCK que é, por si, hiperalgésica, conduzindo a uma maior estimulação do tecido pancreático exócrino e contribuindo para a dor – Otsuki M. (2000).

Loxiglumida

Uma tentativa relativamente recente no tratamento da dor causada pelo processo crónico da pancreatite, envolve a diminuição dos níveis de CCK sérica, através da administração de um antagonista do seu receptor.

Shiratori K. et al (2002) demonstraram que a administração de loxiglumida 600 mg resultou numa significativa melhoria da dor, comparativamente com o placebo. Este fármaco conduziu a uma diminuição nos níveis séricos de amilase pancreática e de tripsina.

Secretina

De acordo com van Esch AAJ et al (2006) a terapêutica com secretina poderá ser indicada em doentes que não apresentem obstrução do ducto Wirsung nem pseudoquistos pancreáticos.

Alopurinol/Antioxidantes

O conceito na génese da terapêutica antioxidante, é que a deficiência em micronutrientes pode contribuir para o aumento do stress oxidativo.

Os doentes com pancreatite crónica apresentam valores séricos diminuídos de selénio, vitaminas A e E, β -caroteno, xantinas e licopeno, em comparação com doentes que apresentem ataques recorrentes de pancreatite aguda.

Parece também existir uma associação entre stresse oxidativo e cancro pancreático - van Esch AAJ et al (2006).

Inibidores da Protease Oral

In vivo, a administração oral de camostat (inibidor da protease oral) inibiu a inflamação, expressão de citocinas e fibrose pancreáticas. Não existe, contudo, suficiente evidência científica sobre a sua eficácia – Kahl S. et al (2004).

Antagonistas dos receptores dos Leucotrienos

O zafirlucaste parece melhorar o *score* histopatológico e a necrose gorda em ratos com pancreatite aguda induzida em laboratório.

Futuros estudos serão necessários para avaliar o potencial destes fármacos no tratamento da dor provocada por pancreatite crónica em humanos – Cartmell MT et al (2004).

Octreótido

Um dos mecanismos sugeridos para a dor consiste na hipertensão do ducto pancreático, devida à obstrução ao fluxo.

O octreótido é um análogo sintético da somatostatina que possui semi-vida e maior actividade, apresentando a possibilidade de administração subcutânea. A opinião de vários especialistas indica que o octreótido poderá aliviar a dor na pancreatite crónica refractária a outro tratamento médico. Contudo, estes resultados deverão ser confirmados através da realização de ensaios clínicos – Singh VV et al (2003).

Por outro lado, a importância da aplicação de octreótido na prevenção de complicações decorrentes da cirurgia pancreática encontra-se bem estabelecida: diminui o débito de pseudoquistos drenados por via percutânea - van Esch AAJ et al (2006).

Tratamento da Insuficiência Pancreática Endócrina

A diabetes mellitus associada a pancreatite crónica é actualmente classificada como sendo do tipo IIIc. Contudo, a terapêutica não difere daquela empregue nos doentes com diabetes mellitus do tipo I - Witt H et al (2007).

Em virtude do co-existente défice de produção de glucagon, os doentes apresentam um maior risco de desenvolver episódios de hipoglicémia. Este constitui um problema particular nos doentes com fraca adesão à terapêutica e naqueles que não cessaram o consumo alcoólico.

A terapêutica instituída visa, desta forma, evitar a hipoglicémia através da administração de insulina. Aproximadamente 50% dos doentes com PC apresentam uma sobrevivência de dez anos após o diagnóstico da diabetes, pelo que não beneficiarão de um tratamento agressivo com insulina.

Um tratamento mais intensivo com insulina encontra-se apenas indicado nos doentes com boa adesão terapêutica e naqueles que cessaram definitivamente o consumo de álcool.

A acarbose e os sensibilizadores periféricos da insulina são ineficazes – Witt H et al (2007).

Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina

De acordo com Witt H (2007), a base do tratamento da insuficiência exócrina consiste na administração oral de enzimas pancreáticas exócrinas, associada ao aconselhamento dietético.

A cessação do consumo de álcool, tal como referido acima, é essencial na abordagem terapêutica destes doentes. A cessação etílica foi associada a um alívio considerável da dor.

Classicamente, a abordagem inicial em doentes que apresentem má-digestão, inclui a restrição da ingestão de gorduras. O grau de restrição deverá ser suficiente para abolir a esteatorreia sendo que, geralmente, a ingestão de menos de 20 gramas de lípidos diários é suficiente.

A restrição de ingestão lipídica associa-se, contudo, a uma menor ingestão de vitaminas lipo-solúveis, cuja absorção se encontra já de si comprometida pela má-digestão. Com efeito, estes doentes requerem, habitualmente, suplementação com vitaminas lipo-solúveis, de entre as quais o retinol, calcidiol, α -tocoferol e vitamina K.

Os triglicéridios de cadeia média podem ser úteis no fornecimento de algumas calorias extra em doentes que apresentem perda de peso e má resposta às enzimas orais. Aqueles podem também ser úteis na redução da esteatorreia - Dominguéz-Muñoz J. (2005).

Suplementos Enzimáticos Pancreáticos por via Oral

A má-digestão lipídica, com esteatorreia, não ocorre até um limiar de 10% do normal de secreção pancreática de lipase. Isto significa que 30 000 unidades de lipase activa secretada pelo pâncreas no período pós-prandial são suficientes para garantir a normal digestão lipídica. Com efeito, a suplementação enzimática oral deve suprir, pelo menos, as 30 000 unidades de lipase.

Cerca de 40% dos doentes com pancreatite crónica apresentam, concomitantemente, excessivo crescimento bacteriano intestinal. Este facto deve-se, provavelmente, à assincronia existente entre a motilidade gastrointestinal e a secreção pancreática. De facto, a colonização bacteriana pode contribuir e agravar o quadro de má-digestão e má-absorção nos doentes com insuficiência pancreática exócrina - Dominguéz-Muñoz J. (2005).

Terapêutica endoscópica

1-Esfincterotomia pancreática por CPRE

Desempenha um papel fundamental no tratamento de doenças como a pancreatite crónica e na disfunção do esfíncter de Oddi. Pode ser utilizada em conjunto com outras técnicas endoscópicas, designadamente a extracção de cálculos do ducto pancreático ou colocação de próteses – Buscaglia J e Kalloo A (2007).

A maioria das esfincterotomias é realizada para remoção de cálculo pancreático, estenose ou pseudoquisto, ou como parte de uma esfincterotomia pancreato-biliar combinada para a disfunção do esfíncter de Oddi.

Após a esfincterotomia, uma prótese plástica tipo *pig-tail* de 3-French com 4-6 cm é usado para prevenir pancreatite pós-procedimento - Papachristou GI et al (2007).

Os riscos deste procedimento incluem: complicações precoces de pancreatite (2-7%), hemorragia (0-3%), perfuração (<1%) e complicações tardias de estenose do esfíncter (10%) – Papachristou GI et al (2007).

2-Dilatação e colocação de próteses das estenoses pancreáticas

As estenoses focais da cabeça e corpo do pâncreas, podem ser abordadas através de dilatação e colocação de próteses.

Se a estenose envolver o esfíncter *per se*, é melhor diagnosticada por manometria.

Um fio-guia deve ser manobrado através da estenose. As estenoses de elevado grau requerem dilatação antes da inserção da endo-prótese.

As estenoses pancreáticas são, habitualmente, densamente fibróticas, pelo que a simples dilatação por balão geralmente não apresenta resultados a longo-prazo satisfatórios.

Desta forma, um ou mais próteses ductais de polietileno são colocados através da estenose para expandir o lúmen cronicamente. O objectivo é expandi-la adequadamente, permitindo um fluxo após a remoção da prótese. Em geral, o seu diâmetro não deve ultrapassar o diâmetro do ducto a jusante da estenose. – Attasaranya S. et al (2007).

Weber et al (2007) investigaram o sucesso clínico de 19 doentes após a CPRE inicial, bem como as taxas de recidiva num *follow-up* de 2 anos. A avaliação global revelou resultados satisfatórios em 17 dos 19 doentes. Por outro lado, uma taxa de recidiva de 30% verificou-se em 2 anos após a extracção da prótese e foi tratada com colocação de nova prótese.

A vida útil da prótese, o seu número e dimensões, e o grau de dilatação do balão não são conhecidos - Attasaranya S. et al (2007).

As complicações precoces de colocação de prótese são semelhantes às da esfínterotomia (hemorragia, pancreatite). As complicações tardias estão relacionadas com a migração (10%) e oclusão (20%), que se apresentam com dor, pancreatite ou infecção. As próteses do Wirsung também podem produzir alterações ductais, incluindo estenoses ou áreas focais de pancreatite crónica reversíveis. – Adler DG et al (2006).

3-Remoção de cálculos do ducto pancreático

Doentes com cálculos obstrutivos da cabeça e corpo do pâncreas, com dilatação do ducto pancreático principal, são candidatos à remoção dos mesmos.

A extracção simples pode ser alcançada através de várias técnicas: cesto de Dormià, litotripsia extra-corpórea (LEOC) seguida da anterior, litotripsia intraductal guiada por pancreatoscopia (alívio de dor em 70-80%, com recidiva dolorosa após 2 anos em 30%) e remoção cirúrgica - Rösch T. et al (2002).

De uma forma geral, a terapêutica endoscópica parece ser preferível, neste ponto específico, devido ao seu carácter menos invasivo, sendo a cirurgia considerada uma hipótese de segunda linha – doentes em que a terapêutica endoscópica falhou ou é ineficaz – Lehman GA (2002).

Aproximadamente 50% dos doentes apresentam recidiva da dor num período de *follow-up* de 5 anos - Attasaranya S. et al (2007).

4-Obstrução Biliar

De acordo com Attasaranya S. et al (2007) as estenoses da via biliar principal ocorrem em pelo menos 35% destes doentes. Estas estenoses resultam da restrição fibrótica e/ou da compressão por pseudoquistos. Não se preconiza tratamento, excepto se a fosfatase alcalina (FA) se encontrar duas vezes aumentada relativamente ao limite superior ou se estiver aumentada com dilatação ductal.

Estudos demonstraram que a colestase pode ser efectivamente resolvida através de colocação de prótese biliar plástico por CPRE, no curto-prazo.

No longo prazo, habitualmente é necessário recorrer a colocação de prótese ou, preferivelmente, *bypass* cirúrgico.

5-Ruptura do ducto pancreático

As rupturas do ducto pancreático devidas a pancreatite crónica têm origem no fluxo retrógrado de estenoses obstrutivas ou de cálculos. A ruptura do Wirsung pode ser parcial ou completa.

À CPRE, a ruptura parcial surge como uma colecção de fluido, comunicando directamente com o Wirsung.

A ruptura completa, por seu lado, conduz a ascite pancreática, efusões pleurais, formação de pseudoquistos e fistulas pancreáticas internas e/ou externas.

Podem ser tratadas por colocação endoscópica de próteses trans-papilares. O tratamento endoscópico é eficaz em cerca de 60% dos casos – Varadarajulu S. et al (2005).

Factores associados a um melhor prognóstico incluem a ruptura parcial, resolução completa e duração mais longa da prótese.

Não existem, no entanto, estudos comparativos de terapêutica cirúrgica, médica, ou endoscópica para as rupturas ductais pancreáticas - Attasaranya S. et al (2007).

6-Colocação endoscópica de tubo para alimentação enteral

Em doentes com dor intratável atribuível a pancreatite crónica, o repouso visceral é recomendado, particularmente através de alimentação enteral ou nutrição parenteral (NPT).

Através da alimentação após do ligamento de Treitz, a estimulação pancreática é negligenciável e está relacionada com melhor função imunitária, infecções reduzidas e menores *scores* de dor - Attasaranya S. et al (2007).

7-Bloqueio do plexo celíaco e neurólise

O bloqueio do plexo celíaco envolve a injeção de um composto esteróide (triamcinolona) e de um agente anestésico (bupivacaína).

Doentes mais novos (< 45 anos) e aqueles previamente submetidos a cirurgia pancreática, têm menor probabilidade de responder ao bloqueio celíaco eco-guiado.

A neurólise, por seu lado, resulta da injeção de um agente neurolítico (álcool absoluto), com o intuito de destruir os gânglios, interrompendo a transmissão da dor.

De uma forma geral, o bloqueio do plexo celíaco guiado por ecografia conduz a uma melhoria da dor em aproximadamente 50% dos doentes por um período de 3-6 meses.

As complicações destes processos são pouco frequentes e auto-limitadas. Os efeitos secundários mais frequentes são a hipotensão e a diarreia passageira (30-40% dos doentes). O bloqueio simpático pode manifestar-se através de diarreia e hipotensão em resultado da relativa falta de oposição visceral à actividade parassimpática. As

complicações *major* são pouco frequentes e incluem a hemorragia retroperitoneal e o abscesso peri-pancreático (Attasaranya S. et al (2007)).

A antibioticoterapia profilática pode ser desnecessária quando se utiliza o álcool, que possui propriedades bactericidas, causando também uma intensa reacção desmoplásica, tornando a cirurgia pancreática *a posteriori*, mais complicada - Attasaranya S. et al (2007).

Pseudoquistos pancreáticos

Os pseudoquistos pancreáticos (PP) desenvolvem-se em cerca de 20% dos doentes com PC (Attasaranya S. et al (2007)), surgindo a partir de rupturas ductais em áreas de inflamação ou de necrose.

A intervenção encontra-se preconizada em PP sintomáticos, em crescimento, ou complicados (infectados, hemorragia, obstrução intestinal ou biliar) ou quando a malignidade não pode ser inequivocamente excluída.

Os pseudoquistos sintomáticos e de grandes dimensões (>7cm) geralmente necessitam de drenagem endoscópica, cirúrgica ou percutânea.

A drenagem percutânea é realizada em colecções líquidas fora do pâncreas e não associadas a necrose (baixa probabilidade de ruptura ductal persistente).

A abordagem endoscópica é preferível, caso se denote protusão da parede do estômago ou duodeno e a distância para a víscera for inferior a 1 cm, não havendo uma estrutura vascular relevante interposta.

Este procedimento possibilita a criação de um trajecto fistuloso entre o quisto e a víscera (gastro-quistostomia/duodeno-quistostomia) - Attasaranya S. et al (2007).

Conclusões relativamente à abordagem endoscópica na Pancreatite Crónica

A eficácia dos métodos endoscópicos para tratamento desta entidade clínica é difícil de determinar, por variadas razões:

- A maioria das séries foi realizada retrospectivamente, em centros únicos, com um número limitado de doentes e sem grupos de controlo - Neuhaus H. (2006).
- A terapêutica endoscópica é frequentemente considerada como procedimento de primeira linha em doentes com pancreatite crónica – Neuhaus H. (2006).
- Com efeito, um número variado de estudos não-controlados indicaram que o *clearance* ductal de cálculos e/ou colocação de próteses em estenoses é tecnicamente bem sucedido em 90% dos casos - Rösch T. et al (2002).
- As complicações *major* são raras, e parece não existir mortalidade relacionada com o *stenting*. Podem também ocorrer alterações ductais induzidas pela prótese.
- O alívio da dor é atingido em cerca de dois terços dos doentes, durante um período de *follow-up* de 3 ou mais anos - Neuhaus H. (2006).
- Um estudo retrospectivo de Rösch T. et al (2002) demonstrou que cerca de 25% dos doentes acabaram por ser submetidos a tratamento cirúrgico num período médio de *follow-up* de 5 anos.

A abordagem endoscópica é vantajosa, devido à baixa morbilidade e resultados a longo-prazo prometedores, mas frequentemente requer re-intervenções, seja para troca de próteses, seja devidas às recorrências após a remoção da prótese.

Terapêutica Cirúrgica

A opção pelo procedimento cirúrgico é, em raros casos, tida como de primeira-linha, sendo que factores como a localização da doença, tratamentos prévios e a suspeita de cancro podem influenciar a abordagem cirúrgica da doença.

A dor intratável constitui, efectivamente, a indicação mais comum para cirurgia nestes doentes – Gourgiotis S. et al (2007).

Drenagem do ducto pancreático

A descompressão ductal e a drenagem são as bases para o tratamento das estenoses/dilatações do Wirsung, com ou sem cálculos.

Após a descrição de Duval em 1954, que realizou pancreato-jejunostomia caudal com ressecção da cauda pancreática, a técnica de descompressão cirúrgica do sistema ductal pancreático nos doentes com pancreatite crónica foi modificada por Puestow e Gillesby em 1958.

Estes, descreveram a drenagem ductal pancreática retrógrada envolvendo uma anastomose longitudinal entre o Wirsung e uma ansa jejunal em Y de Roux.

Em 1960, Partington e Rochelle propuseram uma modificação que advogava a anastomose directa da superfície anterior do pâncreas ao jejuno. Estas simplificações permitiriam evitar a esplenectomia e a mobilização do tecido pancreático, diminuindo o tempo operatório e a hemorragia.

Esta técnica também advogava que a descompressão ductal deveria envolver todo o comprimento do pâncreas, da cauda até à cabeça. A vantagem desta descompressão alargada, consiste na maior facilidade de remoção dos cálculos.

Este procedimento de Puestow modificado (pancreato-jejunosomia longitudinal - PJJ) é dirigido às múltiplas obstruções tipicamente observadas nestes doentes e mantém-se, ainda hoje, como o procedimento de descompressão ductal de eleição.

A PJJ deverá ser considerada em doentes com um Wirsung dilatado (>7mm).

Esta técnica consiste na exploração global abdominal, exposição abrangente da face anterior do pâncreas através da abertura do ligamento gastro-cólico, mobilização da flexura hepática e manobra de Kocher.

É posteriormente realizada uma incisão longitudinal do Wirsung tão extensa quanto o necessário, e todos os cálculos pancreáticos são removidos. Uma ansa jejunal em Y de Roux é colocada a 30 cm distalmente ao ligamento de Treitz, sendo criada uma pancreato-jejunosomia latero-lateral retrocólica.

Uma revisão deste procedimento cirúrgico revelou que a PJJ se traduz num alívio da dor abdominal crónica em PC em 65-93% dos doentes. As taxas de morbilidade e mortalidade são geralmente baixas, rondando os 20% e 2% respectivamente - Gourgiotis S. et al (2007).

Duodeno-pancreatectomia cefálica (Procedimento de Whipple)

Inicialmente descrito para remoção de tumores peri-ampulares, é também utilizado para abordagem cirúrgica de doentes com PC.

Trata-se de um procedimento seguro, com mortalidade hospitalar de 0-5% (Yeo CJ et al 1997) e um alívio pós-cirúrgico da dor que ronda os 50-75% no longo-prazo.

Está, contudo, associado a resultados tardios pouco encorajadores: *dumping*, diarreia, úlcera péptica, dispepsia e diabetes mellitus - - Gourgiotis S. et al (2007).

Duodeno-pancreatectomia com preservação do piloro (DPPP)

Técnica descrita por Traverso e Longmire em 1978, desenvolvida no sentido de ultrapassar os efeitos gastro-intestinais indesejáveis decorrentes da cirurgia de Whipple.

Um *follow-up* de longo-prazo demonstrou uma redução significativa da incidência de distúrbios gastro-intestinais e melhor qualidade de vida, quando comparada com a cirurgia de Whipple – redução da incidência de esteatorreia pós-operatória e insuficiência exócrina.

As complicações mais frequentemente associadas a este procedimento incluem: esvaziamento gástrico tardio (30-50%); risco aumentado de colangite; insuficiência endócrina e exócrina a longo-prazo (45%) - - Gourgiotis S. et al (2007).

Ressecção da cabeça pancreática com preservação do Dúdeno (Procedimento de Beger)

As indicações para esta técnica são: dor abdominal intratável medicamente, PC de pequenos ductos, doença predominantemente localizada à região cefálica pancreática.

Está contra-indicada quando existe suspeita de super-imposição de neoplasia.

Consiste na ressecção subtotal da cabeça do pâncreas combinada com uma anastomose em Y de Roux entre duodeno e o remanescente pancreático distal.

Possibilita a preservação da integridade do duodeno, via biliar comum extra-hepática, vesícula biliar, estômago e grande parte do parênquima pancreático - Gourgiotis S. et al (2007).

***Ressecção local da cabeça do pâncreas, com pancreato-jejuno-
longitudinal (Procedimento de Frey)***

Desenvolvida por Frey em 1987 consistindo da ressecção sub-total da cabeça do pâncreas, com preservação do duodeno e combinado com PJJ. Foi concebida com o intuito de evitar os aspectos tecnicamente mais complexos do procedimento de Beger. Está também indicada em doentes com doença predominantemente localizada à região cefálica, na presunção de que a cabeça, por fenómenos de fibrose e obstrução ductal, não pode ser eficazmente abordada por simples descompressão do Wirsung, pelo procedimento de Puestow - Gourgiotis S. et al (2007).

A mortalidade operatória é de 0%, com morbidade peri-operatória de aproximadamente 22%. O alívio da dor foi de 74,5%, sendo que a progressão para insuficiência endócrina/exócrina rondou os 11%, valor inferior ao verificado para os restantes procedimentos cirúrgicos – Frey CF. (1999).

Pancreatectomia Total

Encontra-se também indicada em doentes com PC e dor incapacitante, nos quais a ressecção parcial se revelou ineficaz, naqueles com falência endócrina/exócrina e nos casos de pancreatite hereditária, como profilaxia do cancro pancreático.

Esta técnica cirúrgica apresenta elevados índices de morbilidade, designadamente diabetes mellitus insulino-dependente e insuficiência exócrina, com má-absorção - Gourgiotis S. et al (2007).

Referência	Procedimento	Nº doentes	Follow-up (meses)	Resultados
Izbicki (1998)	DPPP vs Frey	61	24	Frey: Melhor qualidade vida/menores complicações hospitalares; Alívio dor/Função pancreática similares
Izbicki (1997)	Beger vs Frey	74	30	Frey: Menor morbilidade; Alívio dor/Função pancreática/Qualidade vida similares
Izbicki (1995)	Beger vs Frey	42	18	Igual alívio dor, ganho ponderal, função pancreática, qualidade vida
Buckler (1995)	Beger vs DPPP	40	6	Beger: Menor dor, maior ganho ponderal, melhor função endócrina, menor morbilidade
Klempa (1995)	DPPP vs Whipple	43	3-66	Beger: maior alívio dor, ganho ponderal e menor incidência DM. Igual morbilidade/mortalidade

Tabela 3 - Ensaios controlados e randomizados, comparando os procedimentos cirúrgicos na pancreatite crónica - Gourgiotis S. et al (2007).

Opções cirúrgicas na Pancreatite Crónica

Drenagem ductal

Procedimento de Parrington-Rochelle
Procedimento de Frey
Drenagem gastro-intestinal de pseudoquisto

Ressecção local

Procedimento de Beger
Ressecção esquerda com preservação do baço

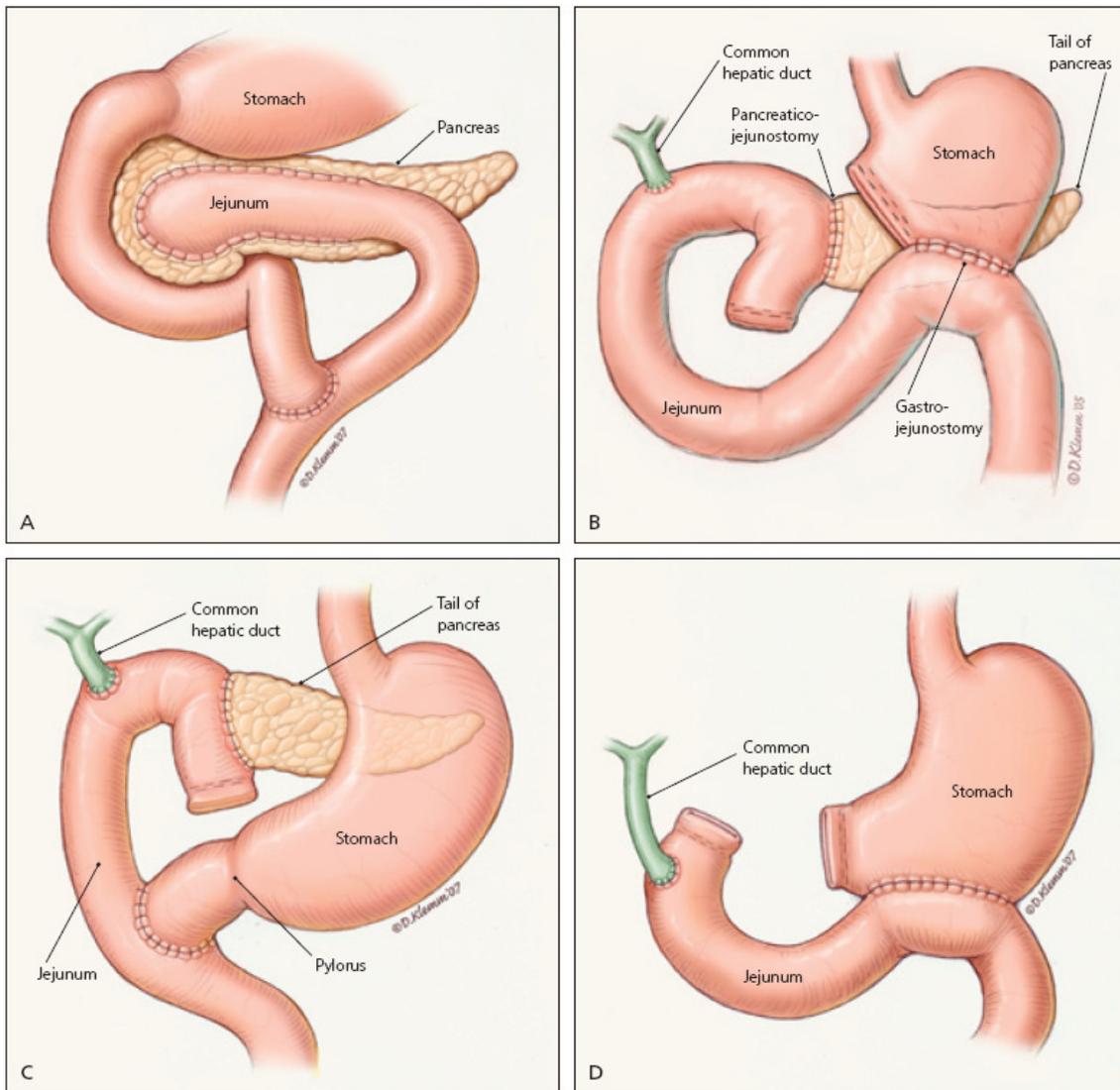
Ressecção Major

DPPP
Pancreatectomia Total

Histórico

Whipple
Bypass
Esfincteroplastia
Ablação dos nervos esplâncnicos

Abordagens cirúrgicas no tratamento da pancreatite crónica – Beger H. et al
(2005)



Técnicas cirúrgicas usadas no tratamento de PC – A) Pancreatojejunostomia lateral; B) Pancreatoduodenectomia cefálica; C) PD com preservação do piloro; D) Pancreatectomia total – Rajasree J et al (2007).

Tratamento cirúrgico das complicações da PC

O procedimento de eleição em doentes livres de dor, que apresentam estenose biliar isolada, consiste numa coledoco-jejunostomia em Y de Roux.

Nos doentes que apresentem obstrução duodenal isolada, o procedimento mais utilizado é a gastro-jejunostomia.

O tratamento cirúrgico do pseudoquisto encontra-se reservado para os doentes sintomáticos ou nos casos complicados (pseudoaneurisma, infecção, aumento de tamanho).

Se o pseudoquisto se encontrar aderente à parede posterior do estômago, a operação preferida é a quisto-gastrostomia. Se, por outro lado, aquele estiver localizado à região cefálica, aderente à primeira ou terceira porções do duodeno mas afastado da ampola duodenal e colédoco, realiza-se preferencialmente uma quisto-jejunostomia em Y de Roux - Gourgiotis S. et al (2007).

Rosso et al, citados por Gourgiotis S. et al (2007), reportaram taxas de sucesso da quisto-duodenostomia, quisto-gastrostomia e quisto-jejunostomia de 100%, 90%, 92% respectivamente. De acordo com os mesmos autores, a morbidade variava de 9-36%, incluindo hemorragia da anastomose, infecção do pseudoquisto, erosão da parede do pseudoquisto e ruptura de pseudo-aneurisma.

PERSPECTIVA DO DOENTE

Tratamento Endoscópico vs Cirúrgico: qual o preferido pelo doente?

Embora a cirurgia apresente melhores resultados no tratamento a longo-prazo da dor em alguns estudos, muitos doentes evitam o tratamento cirúrgico. Apesar de o tratamento endoscópico não ser inócuo, os doentes entendem-no como sendo mais seguro e simples, com retorno mais simples à normalidade - Elta G. (2007).

A pancreato-jejunoostomia laparoscópica pode tornar a abordagem cirúrgica mais atractiva para os doentes – Boerma D et al (2002).

Cahen et al (citados por Elta G. 2007) realizaram um estudo prospectivo em doentes com dor decorrente de pancreatite crónica. Naquele, concluíram que apesar da drenagem cirúrgica de doentes com ductos pancreáticos dilatados e cálculos intra-ductais oferecer melhor alívio de dor e requerer menos procedimentos, a terapêutica endoscópica mantém-se uma opção terapêutica razoável, dependendo da preferência do doente.

De acordo com o mesmo autor, doentes nos quais o tratamento endoscópico falhe poderão ser abordados por via cirúrgica *a posteriori*.

Qualidade de vida na Pancreatite Crónica

Nos anos recentes, vários estudos foram levados a cabo com o intuito de avaliar a qualidade de vida em doentes que sofrem de pancreatite crónica. Com efeito, todos demonstraram que os doentes que padecem desta debilitante doença apresentam uma qualidade de vida substancialmente comprometida, sendo mais notória em doentes jovens, com óbvias repercussões económicas e sociais.

Conclui-se que o controlo da dor constitui o principal alvo terapêutico a ser tido em conta, com ordem a melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Surpreendentemente, num estudo realizado em Itália (Pezilli R et al (2006)), nenhum dos tipos de cirurgia pancreática/tratamento endoscópico foi capaz de alterar os parâmetros mentais e físicos avaliados.

É também de notar que a diabetes, as alterações major do Wirsung, bem como a diminuição do índice de massa corporal (IMC) são factores de grande relevo na alteração dos padrões de qualidade de vida. As co-morbilidades não foram significativamente relacionadas como tendo evidentes implicações na qualidade de vida destes doentes - Pezilli R et al (2006).

COMENTÁRIOS FINAIS

A pancreatite crónica constitui um processo crónico e irreversível que conduz à progressiva destruição da glândula pancreática, cuja patogenia se encontra ainda mal esclarecida.

Nos últimos anos, muito se tem descoberto a respeito dos mecanismos genéticos e moleculares implicados na génese da doença de tal forma que, actualmente, o número de doentes classificados como sofrendo de pancreatite crónica idiopática tem vindo gradualmente a decrescer. Estas evidências devem-se a uma melhor compreensão dos eventos bioquímicos no ambiente pancreático.

Contudo, a despeito das valiosas informações que vão sendo acumuladas, o diagnóstico inicial e atempado da doença constitui um objectivo de difícil alcance. Este facto deve-se, em parte, à existência de múltiplas etiologias e de uma plêiade de formas de apresentação e manifestação clínicas que atrasam a intervenção médica precoce. Por este motivo, pelo carácter insidioso e muitas vezes frustrante de evolução da doença, pouco se conhece acerca da sua epidemiologia.

Uma palavra deverá ser também dirigida ao desenvolvimento das técnicas, tanto radiológicas quanto endoscópicas, que têm tornado possível o diagnóstico cada vez mais precoce da doença. Por outro lado, a melhoria das terapêuticas quer médica quer endoscópica da pancreatite crónica reflecte o recente aprimoramento técnico-científico.

Todavia, num número significativo de vezes, a recorrência ao tratamento cirúrgico é inevitável.

Pelo seu carácter crónico, de evolução arrastada e progressivamente debilitante, não devemos esquecer o sofrimento físico e psicológico a que estes doentes se encontram sujeitos. Trata-se, neste sentido, de uma entidade clínica que acarreta uma

inexorável perda da qualidade de vida do doente, com marcada repercussão pessoal, familiar e social. Não esqueçamos que, num número significativo de vezes, a doença atinge indivíduos em idade laboral, implicando perda de produtividade e constituindo um encargo substancial nas despesas de saúde.

Gostaria de terminar agradecendo a prestimosa colaboração, sem a qual não seria exequível a realização deste trabalho, do Senhor Professor Doutor Carlos Manuel Rico Sofia.

BIBLIOGRAFIA

Adler DG et al (2006) The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2006;63:933-937.

Angelopoulos N. et al (2005) Endocrine Pancreatic Insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:122-131.

Apte MV et al (2005). Molecular mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Dig Dig* 2005;23:232-240.

Attasaranya S. et al (2007) Endoscopic management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin N Am* 2007;87:1379-1402.

Beger H et al (2005) Surgical approaches to chronic pancreatitis: technical implications and outcome. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguez-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp289-294. Blackwell Publishing Ltd.

Beger HG et al (1999) Duodenum-preserving head resection i chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26 year experience. *Ann Surg* 1999;230:512-519.

Boerma D et al (2002) Outcome of pancreaticojejunostomy after previous endoscopic stenting in patients with chronic pancreatitis. *Eur J Surg* 2002;168:223-228.

Boreham B. e Ammori BJ (2003) A prospective evaluation of exocrine function in patients with acute pancreatitis: Correlation with extent necrosis and pancreatic insufficiency. *Pancreatology* 2003;3:303-308.

Buscaglia J e Kalloo A (2007) Pancreatic sphincterotomy: Technique, indications, and complications. *World J Gastroenterol* 2007 13(30): 4064-4071.

Calvo MM et al (2002) Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of pancreatic duct. *Am J Gastroenterol* 2002;97:347-353.

Cartmell MT et al (2004) A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:255-259.

Cavallini G. et al (1993) Diabetes in alcoholic chronic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993;38:497-501.

Chowdhury P. et al (2002) Pathophysiological effects nicotine on pancreas: An update. *Exp Biol Med* 2002;227:445-454.

Czakó L (2007) Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol* 2007; 42(Sup117):113–117.

Davidson TS et al (2005) An experimental model of autoimmune pancreatitis in the rat. Am J Pathol 2005;166:729-736.

DiMagno M (2009), Chronic pancreatitis differential diagnosis. © Epocrates Inc, All rights reserved.

DiMagno M., DiMagno E. (2005) Chronic Pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2005; 21:544-554.

DiMagno M., DiMagno E. (2006) Chronic Pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22:487-497.

DiSebastiano P. et al (2004) Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. Dig Dis 2004;22:267-272.

Dominguéz-Muñoz (2005) Pancreatic function tests for diagnosis and staging of chronic pancreatitis, cystic fibrosis and exocrine insufficiency of other etiologies: which tests are necessary and how should they be performed in clinical routine?. In: Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons (Dominguéz-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp237-245. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Dominguéz-Muñoz J. (2005) Management of maldigestion in chronic pancreatitis: a practical protocol. In: Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons (Dominguéz-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp289-294. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Dufour MG et al (2003) The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:286-290.

Elta G. (2007) Is there a role for the endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis? *N Eng J Med* 2007;356:727-729.

Frey CF. (1999) The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure. *Adv Surg* 1999;32:41-85.

Gourgiotis S. et al (2007) Surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Di Int* 2007;6:121-133.

Grazziani R et al (2005). The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6(1 Suppl.):73-88.

Gupta V e Toskes P (2005) Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2005;81:491–497.

“Hardt PD et al (2003) High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003;3:395-402.”

Hellerhoff KJ et al (2002) Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *Am J Roentgenol* 2002;179:121-129.

Howes N. et al. (2004). European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepato* 2004;2:252-261.

Ichikawa T et al. Duct-penetrating sign at MRCP: usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001; 221:107-16.

Imoto M e DiMagno EP (2000) Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not in early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:115-119.

Kahl S. e Malfertheiner P. (2002) Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;4:935-941.

Kahl S. e Malfertheiner P. (2005) The place of endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguez-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp201-213. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Kahl S. et al (2004) Biliary strictures are not the cause of pain in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004;28:387-390.

Kamisawa et al (2005) IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2005;6:132-137.

Keith RG et al (2003) Definition and classification of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003;27:1172-1174.

Keith RG et al (1985) Neuropathology of chronic pancreatitis in humans. *Can J Surg* 1985;28:207-211.

Kim C. (2005) Pancreatitis – etiology and pathogenesis. *K J Gastroenterol* 2005;46:321-332.

Lankrich P. e Lembcke B. (2005) Why is chronic pancreatitis so difficult to detect? Key clinical aspects for an early diagnosis. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguéz-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp201-213. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.”

“Larson S. et al (1987) Metabolic control and Beta cell function in patients with insulino-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987;36:964-967.

Layer P., Melle U. (2005) Chronic Pancreatitis: definition and classification for clinical practice. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons*

(Dominguéz-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp201-213. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Lehman GA (2002) Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endoscop* 2002;56(6):237-240.

Lévy P. et al (2006) Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:838-844.

Lindkvist B. et al (2006) Cathepsin B activates human trypsinogen 1 but not proelastase 3 or procarboxipeptidase B. *Pancreatology* 2006;6:224-231.

Lowenfels AB et al (2005) The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:90-95.

Maisonneuve A. et al (2005) Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54:510-514.

“Manes G. et al (1994) Is increased pancreatic pressure related to pain in chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1994;15:113-117.”

Miller F et al (2004) MRI of pancreatitis and its complications. *American J Radiology* 2004;183:1645-1652.

Mizushima T. et al (2004) Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1005-1009.

Nakamura Y. et al (2004) What factors play a crucial role in the pathogenesis of alcohol-related chronic pancreatitis and liver cirrhosis?. *J Gastroenterol* 2004; 39:915-917.

Navarro S., Soriano A. (2005) Epidemiology of chronic pancreatitis: an infrequent disease or an infrequently diagnosed disease?. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguez-Munoz J. And Malfertheiner P., ed), pp201-213. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Neuhaus H. (2006) Pancreatic stents in chronic pancreatitis: do they function as a tube, a wick or a placebo? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:67-70.

Niemann T. et al (2000) Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-240.

Otsuki M. (2000) Pathophysiological role of CCK in humans. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl.):D71-83.

Papachristou G. e Whitcomb D. (2005) Etiopathogenesis of chronic pancreatitis: a genetic disease with some precipitating factors?. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguez-Munoz J. And Malfertheiner P., ed), pp193-200. Blackwell Publishing Ltd.

Papachristou GI et al (2007) Complications of therapeutic endoscopy of ERCP. Gut 2007;56(6):854-868.

Pezilli R. et al (2006) Quality of life in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol 2006;12(39):6249-6251.

Raimondo M. e Wallace MB (2004) Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? JOP 2004;5:1-7.

Rajasree J et al (2007) Chronic Pancreatitis, American Family Physician 2007;76(11):1679-1687.

Rösch T. et al (2002) Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. Endoscopy 2002;34:765-771.

Rosendahl J. et al (2007) Hereditary chronic pancreatitis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:1.

Shiratori K. et al (2002) Clinical evaluation of oral administration of a cholecystokinin-A receptor antagonist loxiglumide to patients with acute, painful attacks of chronic pancreatitis: a multi-center dose-response study in Japan. Pancreas 2002;25:1-5.

Singh VV et al (2003) Medical therapy for chronic pancreatitis pain. Curr Gastroenterol Rep 2003;5:110-116.

Stevens T. et al (2004) Pathogenesis of chronic pancreatitis: and evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2256-2270.

Subramaniam K et al (2004) Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-495.

Toskes P. e Greenberg N. (2008) Abordagem ao paciente com doença pancreática. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Fauci A. et al, ed), pp 2001-2005. McGraw-Hill Professional.

van Esch AAJ et al (2006) Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Digestive and Liver disease* 2006;38:518-526.

Varadarajulu S. et al (2005) Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Edosc* 2005;61:568-575.

Villalba-Martín C. e Dominguéz-Muñoz (2005) Role of imaging methods in diagnosing, staging and detecting complications of chronic pancreatitis in clinical practice: should MRCP and MRI replace ERCP and CT? In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguéz-Muñoz J. And Malfertheiner P., ed), pp237-245. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Weber et al (2007) Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas* 2007;34(3):287-294.

Weiss F. E Lerch M. (2005) Pathophysiology of chronic pancreatitis. In: *Clinical Pancreatology: For practising gastroenterologists and surgeons* (Dominguez-Munoz J. And Malfertheiner P., ed), pp201-213. Oxford:Blackwell Publishing Ltd.

Werner J. et al (2005) Alcoholic pancreatitis: detailed characterisation of microcirculatory disturbances and inflammatory cascade by chronic alcohol intake. *Pancreas* 2005;31:479.

Whitcomb DC et al (1996): Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-145.

Whitcomb DC et al (1999). Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-322.

Witt H. et al (2007) Chronic pancreatitis: Challenges and advances in Pathogenesis, genetics diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 2007;132:1557-1573.

Yasuda M et al (2008) Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J Gastroenterol* 2008 November 14; 14(42): 6488-6495.

Yeo CJ et al (1997) Sixhundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1999;226:248-260.