



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**DEBORA DA SILVA MELO**

***FÍSTULA PANCREÁTICA PÓS-  
DUODENOPANCREATECTOMIA CEFÁLICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO OLIVEIRA  
DRA. ANA VELEZ**

**MARÇO/2011**

FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# A Fístula Pancreática pós - duodenopancreatectomia cefálica

---

Débora Melo

**Professor Doutor Fernando Oliveira**

**Dra. Ana Velez**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde – Azinhaga  
de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra – Portugal

Tel: +351 96 330 440 1

Email: [dede\\_melo@hotmail.com](mailto:dede_melo@hotmail.com)

## Índice Remissivo:

<b>Abstract</b> .....	Pág.1
<b>Resumo</b> .....	Pág.3
<b>Introdução</b> .....	Pág.6
<b>Carcinoma Pancreático</b> .....	Pág.7
<b>A duodenopancreatectomia</b> .....	Pág.9
<b>Fistula pancreática</b> .....	Pág.12
Definição .....	Pág.12
Classificação de severidade do ISGPF .....	Pág.14
Tipo A.....	Pág.15
Tipo B.....	Pág.15
Tipo C .....	Pág.15
A validação .....	Pág.17
As criticas .....	Pág.18
<b>Apresentação clínica</b> .....	Pág.19
<b>Diagnóstico Imagiológico</b> .....	Pág.20
<b>Factores de risco para ocorrência de fistula pancreática</b> .....	Pág.23
<b>Factores relacionados com a cirurgia</b> .....	Pág.24
Pancreatojejuno vs Pancreatogastrostomia.....	Pág.25
Pancreatogastrostomia .....	Pág.25
Pancreatojejunostomia.....	Pág.26
Ducto- mucosa vs Invaginação.....	Pág.27
Com stent vs sem stent .....	Pág.28
Stent Interno .....	Pág.29
Stent Externo .....	Pág.30

Cola de fibrina e similares .....	Pág.31
Duração da intervenção .....	Pág.34
Perdas hemáticas per-operatórias .....	Pág.34
<b>Factores relacionados com a patologia .....</b>	<b>Pág.35</b>
Consistência pancreática .....	Pág.35
Diâmetro do ducto pancreático .....	Pág.36
Patologia.....	Pág.36
<b>Factores relacionados com o paciente .....</b>	<b>Pág.37</b>
Co-morbilidades .....	Pág.38
Coronariopatia.....	Pág.38
HTA.....	Pág.38
DPOC .....	Pág.38
Diabetes Mellitus.....	Pág.38
IMC .....	Pág.39
Drenagem biliar pré-operatória .....	Pág.40
Terapêutica Neoadjuvante.....	Pág.42
Estado nutricional do paciente .....	Pág.43
A bioquímica .....	Pág.44
<b>Predição da ocorrência de fístula pancreática e sua prevenção.....</b>	<b>Pág.46</b>
Realização da duodenopancreatectomia em centros de referência .....	Pág.47
Otreótido.....	Pág.49
Amilase.....	Pág.51
RMN e TC na previsão de fístula.....	Pág.52
<b>Abordagem Terapêutica .....</b>	<b>Pág.53</b>
Tratamento conservador .....	Pág.53
Re-intervenção cirúrgica .....	Pág.54
O caso particular do tipo C.....	Pág.57

<b>Complicações em pacientes com fístula pancreática</b> .....	Pág.58
Perdas hemáticas pós-operatórias.....	Pág.61
<b>A fístula pancreática e a recidiva tumoral</b> .....	Pág.63
<b>Conclusão</b> .....	Pág.65
<b>Agradecimentos</b> .....	Pág.67
<b>Bibliografia</b> .....	Pág.68

### Índice de tabelas:

<b>Tabela I.</b> Definições de fístula encontradas na literatura .....	Pág.13
<b>Tabela II.</b> Principais parâmetros de classificação da fístula pancreática .....	Pág.16
<b>Tabela III.</b> Resultados de estudos publicados sobre técnicas cirúrgicas .....	Pág.33
<b>Tabela IV.</b> Tratamento efectuado consoante os graus de severidade cirúrgica .....	Pág.57
<b>Tabela V.</b> Complicações em pacientes com fístula.....	Pág.60

III

### Índice de Imagens:

<b>Imagem 1.</b> Duodenopancreatectomia cefálica clássica. ....	Pág.10
<b>Imagem 2.</b> Anastomoses: 1) pancreatojejunosomia; 2) hepatojejunosomia; 3) gastrojejunosomia. ....	Pág.10
<b>Imagem 3.</b> TC: fístula e colecção de fluido peri – anastomótica. ....	Pág.20
<b>Imagem 4.</b> Stent externo (esq.) e stent interno (dta.) em Whipple modificada (com preservação do piloro). ....	Pág.28

## Abstract:

Pancreatic cancer is the fourth most common form of neoplasia, making it the fourth and fifth leading causes of cancerous mortality among men and women respectively. The probability of resectability is diminutive with surgery being the only curative treatment. Although significant progress has been made in decreasing mortality associated with this pathology, levels of morbidity are yet to follow the same pattern as they remain between 30 to 50%.

Among the causes of morbidity is pancreatic fistula, which is a common surgical complication and potential fatality that remains a dilemma in the current twenty first century.

Numerous studies have been conducted to establish its definition and search for the most efficient methodology of prevention and treatment in order to establish reliable comparisons between centers that are dedicated to studying this complication.

## Methods

This review analyzes studies published in English in Pubmed and Medline over the past decade and focuses on studies that were found using the following key search words: “Pancreatic fistula”; “pancreatic fistula duodenopancreatectomy”, and “postoperative pancreatic fistula”.

## Main outcome measures

The data examined in the articles includes the definition, etiology, incidence, risk factors, clinical and laboratorial data, and therapeutic approaches to pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy.

**Key words:** duodenopancreatectomy, pancreatic fistula, morbidity, mortality, risk factors.

## Results

Pancreatic fistula is widely considered the foremost problematic complication to occur after cephalic duodenopancreatectomy.

Despite the perfecting of surgical techniques and advancement in post-operative care, the frequency of fistula is still 5 to 30%.

Efforts to mitigate this problem include technical considerations (pancreatojejunal anastomosis modification, reconstruction via pancreatogastrostomy, placement of stents in the pancreatic duct), use of secretion reducing substances as well as sealants on the site of anastomosis.

However, the success of these surgical and pharmacological techniques is frequently disputed leading to divergences with regard to the ideal methodology for prevention and treatment of pancreatic fistulas.

The numerous definitions of fistula that were found throughout the literature added complexity to the debate over these subjects. This fact altered the frequency of fistula depending on its definition which added great difficulty to the establishment of reliable comparisons between surgical centers.

In order to resolve this problem and develop a consensual approach, the ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) formulated a definition that is universally applicable and encompass a classification system for fistula severity, based on the clinical impact to the patient. The ISGPF defines fistula as having an amylase level that is three times the normal serum amylase levels in any fluid drained by drains placed intra-operatively or via subsequent percutaneous placement.

In the studies analyzed, the most consensual risk factors are the existence of a soft remaining pancreas, a pancreatic duct with a diameter inferior to 3 mm, and undergoing a duodenopancreatectomy in centers with a low number of procedures per year.

The conservative treatment is normally achieved through antibiotherapy, parenteral nutrition, preservation of the surgically placed drains or via percutaneous drainage of collections. However, additional measures may be necessary, such as surgical re-intervention due to the fistula or fistula related complications such as hemorrhage or sepsis.

The occurrence of pancreatic fistula is correlated with a greater probability of developing other complications, having a longer period of recovery, an elevated risk of mortality, a higher economical expenditure, and a larger number of patients discharged by long term care facilities.

## Resumo:

O carcinoma pancreático é a 4ª neoplasia mais comum, a 4ª causa de mortalidade por cancro no homem e a 5ª na mulher. A cirurgia é o único tratamento curativo, contudo, as taxas de ressecabilidade são diminutas. Muitos avanços têm sido registados no sentido de reduzir a mortalidade associada a esta patologia e as atenções voltaram-se agora para a morbilidade, que não acompanhou o decréscimo da taxa de mortalidade mantendo-se entre 30 a 50%.

Dentro das causas de morbilidade, a fístula pancreática é uma complicação cirúrgica comum, potencialmente fatal, que permanece um dilema em pleno século XXI. Muitos estudos têm sido elaborados no âmbito desta complicação na tentativa de estabelecer a sua definição e melhor forma de prevenção e tratamento, de modo a que possam ser estabelecidas comparações fidedignas entre os diversos centros que se dedicam ao seu estudo.

## Métodos

Esta revisão analisa estudos publicados em inglês na Pubmed e Medline pesquisados através das palavras “pancreatic fistula”; “pancreatic fistula duodenopancreatectomy” e “postoperative pancreatic fistula”, abrangendo a primeira década deste milênio.

## Dados analisados

Os dados examinados dos artigos incluem definição, etiologia, taxas de ocorrência, factores de risco, dados clínicos e laboratoriais e abordagem terapêutica da fístula pancreática pós-duodenopancreatectomia cefálica.

**Palavras-chave:** pancreaticoduodenectomy, fístula pancreática, morbidade, mortalidade, factores de risco.

## Resultados

A fístula pancreática é amplamente considerada como a mais problemática das complicações após duodenopancreatectomia cefálica.

Apesar do aperfeiçoamento na técnica cirúrgica e avanços nos cuidados pós-operatórios, a frequência de fístula ronda os 5 a 30 %.

Esforços para mitigar este problema têm incluído considerações técnicas (modificação da anastomose pancreato-jejunal, reconstrução através de pancreatogastrostomia, colocação de stents no ducto pancreático), uso de substâncias que reduzem a secreção pancreática e uso de selantes no local da anastomose.

Contudo, o sucesso destas técnicas cirúrgicas e farmacológicas é frequentemente contestado e as divergências instalam-se sobre os métodos ideais na prevenção e tratamento das fístulas pancreáticas.

As numerosas definições de fístula encontradas ao longo da literatura tornavam mais complexo o debate destas questões. Este facto alterava a frequência de fístula consoante a definição e prejudicava enormemente o estabelecimento de comparações fidedignas entre centros cirúrgicos.

Para resolver este problema e desenvolver uma abordagem consensual, o ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) elaborou uma definição de fístula que postula valores de amilase três vezes superiores ao nível sérico normal, em qualquer volume de líquido drenado por drenos colocados intra-operatoriamente ou subsequentemente colocados percutaneamente. Esta definição é universalmente aplicável e engloba um sistema de classificação de severidade da fístula com base no impacto clínico no paciente.

Nos estudos observados, os factores de risco que reúnem maior consenso são a existência de um pâncreas remanescente mole, ducto pancreático inferior a 3 mm e realização da duodenopancreatectomia em centros com baixo volume de procedimentos/ano.

O tratamento conservador é conseguido na maioria das vezes, nomeadamente através do uso de antibioterapia, nutrição parentérica, manutenção dos drenos colocados cirurgicamente ou drenagem percutânea de colecções. Contudo, medidas mais interventivas podem ser necessárias, como é o caso da re-intervenção cirúrgica devido à fístula ou a complicações relacionadas com esta, como é o caso da hemorragia ou sépsis.

A existência de fístula pancreática cursa com maior probabilidade de desenvolvimento de outras complicações, maior tempo de internamento, maior mortalidade, um dispêndio económico bastante mais elevado e um número superior de altas de instituições de saúde para cuidados continuados.

## Introdução:

**N**os últimos anos, o campo da cirurgia pancreática tem alcançado avanços consideráveis no que diz respeito à conduta da abordagem da patologia existente neste órgão.

As melhorias em termos de técnicas cirúrgicas e nos cuidados peri-operatórios têm contribuído para um declínio na mortalidade, diminuição do tempo de internamento e melhor qualidade de vida.

Contudo, apesar da mortalidade associada a este procedimento rondar actualmente os 5% (DeOliveira et al, 2006), a morbilidade peri-operatória ainda prevalece com uma taxa que oscila dos 30 aos 50% (Busquets et al, 2010; Callery et al, 2009; DeOliveira et al, 2006; Schmidt et al 2004).

Enquanto a mortalidade é um parâmetro objectivo e facilmente quantificável, a morbilidade tem permanecido alvo de constantes discussões acerca da sua quantificação, classificação em graus de severidade e abordagem terapêutica, o que tem dificultado comparações entre os diversos centros que efectuam este tipo de procedimentos e mesmo dentro do próprio centro em termos longitudinais.

Dentro de todas as complicações cirúrgicas, a fístula pancreática pós-operatória permanece um problema (Callery et al, 2009) sendo o factor mais comumente associado à mortalidade operatória, prolongamento do tempo de internamento e aumento de custos hospitalares.

Esta revisão bibliográfica abrange a primeira década do novo milénio relativamente à ocorrência de fístulas pós-duodenopancreatectomia cefálica.

O objectivo primordial desta revisão consiste em reunir informação actual sobre definições e classificações de fístula pancreática, factores de risco, abordagens preventivas e estratégias terapêuticas empregues.

Esta temática foi por mim escolhida por ser um campo que permanece incógnito em diversos aspectos e onde ainda há caminho a percorrer na busca de melhor servir o paciente que, em última instância, é o mais interessado na melhoria da sua condição com boas perspectivas em termos de tempo e qualidade de vida.

### **Carcinoma Pancreático:**

O carcinoma pancreático ocupa o quarto lugar no que concerne a mortes por cancro, com uma mortalidade que ronda as 40 000 pessoas/ano na Europa (Brasiunas et al, 2004). O adenocarcinoma localizado na cabeça pancreática tem uma prevalência de cerca de 2/3 (Keim et al 2009; Rosso et al 2009) sendo a forma mais comum.

A incidência é maior nos homens do que nas mulheres numa proporção de 1.3-1.5:1 (Barnett et al, 2004; Busquets et al, 2010; Cooperman, 2001) e a média de idades situa-se entre os 60 e os 80 anos (Busquets et al, 2010; Cooperman, 2001).

O facto de a incidência ser superior nos países desenvolvidos faz supôr a existência de factores relacionados com o estilo de vida que possam estar relacionados com o aparecimento desta patologia. O factor melhor documentado é o tabagismo, que se calcula ser responsável por cerca de 20-25% dos casos de carcinoma. Outros factores como os relacionados com a alimentação, como a obesidade e a diabetes mellitus e a pancreatite crónica também podem ser considerados percursos embora com evidência mais frustre.

A sobrevida desta patologia é reduzida, sendo de 3-5 % ao 5º ano (Cooperman, 2001; Hines et al, 2008). Este fenómeno é facilmente compreensível devido ao diagnóstico tardio na história natural da doença, que prevalece a regra, apesar dos avanços estabelecidos em termos clínicos e de meios complementares de diagnóstico.

A sintomatologia é indolente, inespecífica e o sintoma de apresentação mais comum é a icterícia, em 68% dos casos. Contudo, dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos, anorexia, massa abdominal, intolerância à glicose, fadiga, hemorragia gastrointestinal e pancreatite são formas passíveis de apresentação desta patologia (Pratt et al, 2007; Schmidt et al, 2004). Em média entre o início da sintomatologia e o diagnóstico decorrem 3 meses (Cooperman, 2001; Hines et al, 2008).

O método complementar de diagnóstico eleito nesta patologia é a TC helicoidal por ser sensível no diagnóstico e estadiamento. Contudo, ecografia, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), ressonância magnética (RM), colangiopancreatografia ressonância magnética (CPRM) e ecografia endoscópica digestiva alta (ECO eda) também podem ser úteis consoante as circunstâncias (Cooperman, 2001).

Aquando do diagnóstico, 52 % dos doentes têm metástases à distância e 26% têm metástases regionais.

A cirurgia é o único tratamento com impacto real sobre a sobrevivência (Heek et al, 2005; Ho et al, 2005; Stojadinovic et al, 2003; Koukoutsis et al, 2006) do paciente com adenocarcinoma pancreático ressecável, sendo a duodenopancreatectomia cefálica (procedimento de Whipple) e seus equivalentes, as técnicas cirúrgicas comumente aceites pela comunidade médica, quando adenocarcinoma localizado à cabeça do pâncreas.

O facto da esperança se basear na cirurgia deve-se ao carácter refractário do adenocarcinoma à terapêutica quer neoadjuvante, quer adjuvante como a rádio, quimio e imunoterapia.

A mortalidade diminuiu significativamente nas últimas décadas claramente resultado de uma selecção mais cuidadosa dos pacientes a intervir e da melhoria da conduta peri e pós-operatória.

Contudo, não obstante o aperfeiçoamento na segurança e eficácia da cirurgia pancreática, as complicações pós-cirúrgicas, tais como a fístula pancreática, abscessos e atraso do esvaziamento gástrico, não acompanharam a diminuição registada na mortalidade, ocorrendo ainda em taxas elevadas de 30-60 % (Busquets et al, 2010; Callery et al, 2009; DeOliveira et al 2006; Hashimoto et al, 2007; Rosso et al, 2006; Vanounou et al, 2007).

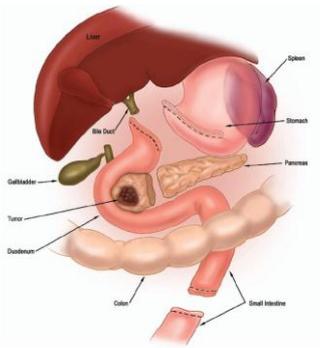
### **A duodenopancreatectomia:**

A origem deste procedimento remonta a finais de 1800 quando William Halsted realizou a primeira excisão local transduodenal de um carcinoma da ampola de Vater, em 1898. Nesse mesmo ano, Alessandro Codivilla foi o primeiro a realizar uma duodenopancreatectomia, em Imola Itália. Em 1909, em Berlim, Walter Kausch realizou a primeira duodenopancreatectomia em dois tempos com sucesso (Schmidt et al, 2004).

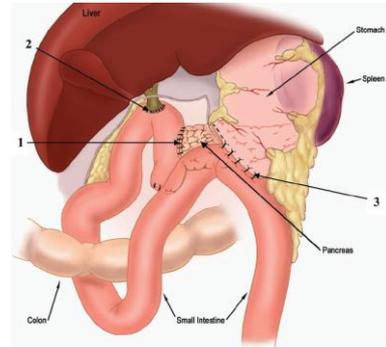
Em 1934, Allen Oldfather Whipple relatou este procedimento, ficando desde aí conhecido como operação de “Whipple”. Esta consistia em duas fases, sendo que a 1ª englobava uma gastroenterostomia posterior, ligação e divisão do ducto biliar comum e colecistogastrostomia; seguida da segunda fase (3 a 4 semanas depois) com a ressecção do duodeno e da cabeça do pâncreas e encerramento do ducto pancreático com suturas (Whipple et al, 1935). Em 1940, Whipple completou o procedimento numa única intervenção e, em 1942, incluiu a pancreatojejunosomia devido à alta taxa de incidência de fístulas observadas com o encerramento do ducto (Hashimoto et al, 2007; Lai et al 2009).

Devido à mortalidade hospitalar de cerca de 25% dos pacientes, esta cirurgia era infreqüentemente praticada até aos anos 80, altura em que começou a aumentar a experiência neste procedimento, o que resultou numa redução da mortalidade hospitalar significativa (Cameron et al, 2006).

Desde então, as indicações para realização desta cirurgia têm aumentado, abrangendo actualmente uma plétora de patologia benigna e maligna do pâncreas e região periampular. Este procedimento é largamente praticado em todo o mundo, havendo *inclusive* centros que realizam cerca de 200 duodenopancreatectomias cefálicas anuais (Cameron et al, 2006).



**Imagem 1.** Duodenopancreatectomia cefálica clássica<sup>1</sup>



**Imagem 2.** Anastomoses: 1) pancreatojejunoanastomose<sup>2</sup>  
2) hepatojejunoanastomose 3) gastrojejunoanastomose

Actualmente, esta complexa cirurgia gastrointestinal consiste na excisão da cabeça do pâncreas, duodeno, antro gástrico, a vesícula biliar e parcialmente a via biliar principal. As anastomoses são depois efectuadas a nível pancreato-entérico, bilio-entérico e gastro-entérico e são colocados drenos na proximidade das anastomoses bilio e pancreato-entéricas.

O *timing* de remoção dos drenos permanece por definir, contudo, o mais usual é no 4º dia de pós-operatório, na ausência de valores de amilase elevados. Esta retirada no 4º dia foi estabelecida pela conclusão de alguns estudos que comprovaram uma maior incidência de complicações infecciosas relacionadas com a permanência dos drenos após o 5º dia de pós-operatório.

Uma variação a este procedimento foi a preservação do piloro descrita por Watson em 1944 e popularizado por Traverso e Longmire no fim dos anos 70 para o tratamento da pancreatite crónica. Esta variação consiste na preservação do antro gástrico, piloro e 3-6 cm

<sup>1</sup>, <sup>2</sup> Retirada de: Pappas S., MD; Krzywdka E, MSN, ANP; and McDowell N, Nutrition and Pancreaticoduodenectomy Nutrition in Clinical Practice; June 2010 234-243

de duodeno proximal que é anastomosado ao jejuno para restabelecer a continuidade digestiva. O seu uso no tratamento do adenocarcinoma pancreático tem sido debatido em termos de complicações pós-cirúrgicas, qualidade de vida e sobrevida (Kawai et al, 2010).

A duodenopancreatectomia cefálica engloba os riscos inerentes a todas as cirurgias, nomeadamente problemas cardíacos, acidentes vasculares cerebrais, alterações na função respiratória, disfunção renal, tromboembolismo pulmonar e disfunção hepática e metabólica.

Contudo, são as complicações inerentes ao procedimento cirúrgico que mais têm suscitado esforços na tentativa de os diminuir.

Estas complicações incluem principalmente o atraso no esvaziamento gástrico, a fístula, complicações sépticas, nomeadamente abscesso intra-abdominal e hemorragia abdominal.

## **Fístula pancreática:**

O caso particular da fístula pancreática, mais especificamente da fístula pancreato-entérica, será discutido em maior profundidade por ser uma das complicações mais frequentes e por ser uma complicação associada a elevada morbidade e potencialmente fatal, que tem sido merecedora de diversos estudos.

### ***Definição:***

O termo fístula em sentido lato refere-se a uma comunicação anormal (congénita, patológica ou cirurgicamente criada) de uma superfície epitelizada para outra.

Esta definição difere do termo deiscência anastomótica ou fuga anastomótica que consiste em drenagem de fluido através de um orifício ou abertura. Contudo, ao longo da literatura estes termos são utilizados de forma aleatória, quase como sinónimos, causando confusão e dificultando a extrapolação de resultados (Callery et al, 2009; Kleespies et al, 2008).

A incidência de fístula varia de 9-12% (Barnett et al 2004; Busquets et al, 2010; DeOliveira et al 2006; Okabayashi et al, 2007). Esta incidência pode variar entre os 10 e os 29 % consoante a definição utilizada. O problema da definição de fístula é quase tão antiga como a própria cirurgia pancreática e é extremamente difícil encontrar mais do que dois artigos com a mesma definição utilizada (Bassi et al, 2004).

Esta problemática levanta questões não apenas em termos de descrições correctas anatomica e fisiopatologicamente, mas também em termos de interpretação de resultados clínicos. Existem também consequências na avaliação de técnicas e procedimentos de uma

operação tão complexa em que cada fase é alvo de escrutínio e de estudos experimentais por especialistas (Butturini et al, 2006).

*Tabela I. Definições encontradas na literatura.*

<b>Definição utilizada</b>	<b>Primeiro autor</b>	<b>Porcentagem de fístula</b>
<i>Drenagem persistente de quantidade superior a 50 ml de fluido rico em amilase (superior a 3 vezes o normal) em ou após o 10º dia pós-operatório ou disrupção anastomótica demonstrada radiologicamente.</i>	<i>DeOliveira et al (2006)</i>	9%
<i>Fluido de drenagem rico em amilase e lipase em valor superior a 3 vezes o valor sérico e volume drenado superior a 10ml por dia.</i>	<i>Okabayashi et al (2007)</i>	28%
<i>Drenagem de fluido com concentração de amilase 5 vezes superior ao valor sérico após 5º dia de pós-operatório, presença de coleção de fluido peri-anastomótica demonstrada por TC ou achados na re-intervenção cirúrgica.</i>	<i>Munoz-Bongrand (2004)</i>	13%
<i>&gt;100 ml/dia (&gt; 5 vezes o valor sérico de amilase) após o 3º dia e persistindo após o 7º dia com febre.</i>	<i>Hesse (2005)</i>	8.5%
<i>Drenagem de fluido rico em amilase 3 vezes superior ao valor sérico normal com um volume &gt; 50 ml/dia por mais de 14 dias.</i>	<i>Barnett (2004)</i>	12%

Esta alternância no uso de definições tinha o potencial de ofuscar comparações entre técnicas e resultados da cirurgia pancreática, daí advém a necessidade de elaborar uma definição baseada no impacto clínico, aplicável à prática clínica diária e que não seja ofuscada por valores bioquímicos ou numéricos.

Foi com base nisto que, em 2005, o International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) (Bassi et al, 2005), composto por 37 cirurgiões de centros de referência de diversos países, propôs uma definição de fístula pancreática pós-operatória na tentativa de reduzir a variabilidade previamente existente.

O grupo define fístula pancreática como uma comunicação anormal entre o epitélio ductal pancreático e outra superfície epitelial, contendo fluido rico em enzimas pancreáticas. Esta fístula pancreática pós-duodenopancreatectomia representa uma falha na cicatrização da anastomose pancreato-entérica ou pode significar uma perda de fluido relacionada com o parênquima e não directamente com a anastomose (Bassi et al, 2005).

A proposta, actualmente aceite, define fistula como qualquer volume de fluido drenado (de um dreno colocado intra ou pós-operatoriamente), em que o nível de amilase seja, pelo menos, 3 vezes superior ao valor normal sérico, em ou após o terceiro dia de pós-operatório.

### **Classificação de severidade do ISGPF:**

Este grupo também definiu a severidade da fístula através de um conjunto de 10 critérios, que são estratificados em 3 níveis, tipos A, B e C, de acordo com o impacto clínico e eventual desenlace.

Os critérios utilizados englobam: amilase no dreno, condição clínica, tratamento específico, dados de ecografia ou tomografia computadorizada se existentes, drenagem persistente (período superior a 3 semanas), sinais de infecção, readmissão hospitalar, sepsis, re-intervenção cirúrgica e morte relacionada com fistula.

**- Tipo A:**

No tipo A inserem-se as fístulas mais comuns, transitórias, assintomáticas, definidas apenas por elevados níveis de amilase no fluido drenado. Não são expectadas alterações no curso clínico e não é necessário tratamento, sendo a conduta adoptada a remoção lenta dos drenos colocados intra-operatoriamente. A TC normalmente não demonstra colecções de fluido peri-pancreático. Podem ser entendidas como fístulas bioquímicas.

**- Tipo B:**

O tipo B encerra fístulas clinicamente evidentes, potencialmente sintomáticas, que requerem avaliação diagnóstica e terapêutica. A TC pode mostrar colecções de fluido peri-pancreático que levem ao reposicionamento dos drenos. Este grupo usualmente leva a atrasos na alta hospitalar ou a readmissões pós-alta. Muitos pacientes pertencentes a este grupo podem ter alta com drenos *in situ* e serem posteriormente re-observados.

**- Tipo C:**

Por último, o tipo C concerne fístulas com manifestações severas que tendem a provocar modificações na convalescença expectada e requerem intervenções significativas. Os pacientes neste grau apresentam-se em condições críticas, com sepsis, disfunção orgânica ou até mesmo morte.

A intervenção clínica passa pela manutenção do doente em alimentação parenteral ou enteral total, antibioterapia intra-venosa e, muitas vezes, por uma unidade de cuidados intensivos. Isto requiere um prolongamento no tempo de internamento considerável e a re-intervenção cirúrgica pode ser necessária para a resolução completa do problema (Vanounou et al, 2007).

A categorização dentro de cada grau de severidade apenas pode ser realizada após *follow-up* completo, incluindo alta hospitalar ou morte, ou seja, quando o último efeito da fístula pancreática puder ser determinado (Bassi et al, 2005).

**Tabela II.** Principais parâmetros de classificação da fístula pancreática.

<b>Grau</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<i>Amilase drenada</i>	>3 vezes valor sérico N	>3 vezes valor sérico N	>3 vezes valor sérico N
<i>Estado clínico do paciente</i>	<i>Bom</i>	<i>Normal/ bom</i>	<i>Mau</i>
<i>Tratamento específico*</i>	<i>Não</i>	<i>Não/sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Eco / TC</i> ( <i>se obtido</i> )	<i>Negativo</i>	<i>Negativo/positivo</i>	<i>Positivo</i>
<i>Drenagem persistente</i> ( <i>após 3 semanas</i> )	<i>Não</i>	<i>Usualmente Sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Re-intervenção</i>	<i>Não</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Morte relacionada com</i> <i>Fístula pancreática</i>	<i>Não</i>	<i>Não</i>	<i>Possível</i>
<i>Sinais de infecção</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Sepsis</i>	<i>Não</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Readmissão hospitalar</i>	<i>Não</i>	<i>Não/Sim</i>	<i>Não/Sim</i>

\* nutrição parentérica total ou enteral, antibioterapia,análogos da somatostatina e/ou drenagem de colecções guiada por meio imagiológico. <sup>3</sup>

<sup>3</sup> Adaptado de: (Bassi et al, 2005)

### **A validação:**

No sentido de validar esta definição, Pratt et al (2007) elaboraram um estudo onde analisaram 176 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia cefálica. Os resultados indicaram que a classificação criada pelo ISGPF pode ser útil a avaliar resultados contemporâneos em unidades especializadas neste tipo de cirurgia. Além disso, demonstrou ser apropriado e uma alternativa preferível às definições bioquímicas de fístulas, uma vez que permite delinear e avaliar o impacto de severidade crescente. Estes autores validaram a classificação proposta, clínica e economicamente concluindo que o dispêndio (em termos de meios radiológicos, farmacológicos, de internamento e de utilização da UCI) bem como as consequências clínicas variavam proporcionalmente consoante o grau de severidade da fístula.

Outros estudos realizados também no âmbito de validar esta definição foram efectuados em 2010, por Daskalaki et al (2011) e Dong et al (2011) concluindo que o sistema da classificação proposto pelo ISGPF permite uma correcta estratificação de pacientes complicados baseada no real impacto clínico e económico.

O primeiro estudo apresenta cálculos em termos de impacto económico referindo que o aumento de custos total entre um paciente que não desenvolveu esta complicação e um paciente que desenvolveu fístula do tipo A, B, ou C é de, respectivamente 20.5%, 165% e 515%. Apesar do impacto clínico no tipo A não ser significativo existe um ligeiro aumento de custos devido a um aumento no tempo de internamento (média de 8 dias para pacientes que não desenvolveram fístula para 11 dias nos pacientes com tipo A) e maiores custos laboratoriais no controlo da evolução da fístula. Relativamente aos outros tipos a subida de custos baseia-se nas causas já acima referenciadas pelo estudo de Pratt et al (2007).

Apesar disso, é reconhecida actualmente a necessidade de mais estudos como os anteriormente referidos para que possam ser tecidas comparações precisas sobre esta complicação difícil e dispendiosa.

### **As críticas:**

Apesar da classificação acima apresentada ser actualmente aceite pela maioria, vários autores têm elaborado estudos que tecem críticas sobre a aplicação desta classificação e as suas vantagens em termos de abordagem clínica ao paciente.

Entre as críticas apresentadas encontra-se a dependência de impressões subjectivas feitas pelos cirurgiões responsáveis e a imprecisão observada, uma vez que define a condição clínica como A (boa), B (usualmente boa) e C (má); e a necessidade de tratamento específico é definida como A (não), B (sim/não) e C (sim) (DeOliveira et al, 2006).

Noutro estudo, os autores reconhecem a utilidade da classificação do ISGPF na comparação de resultados entre instituições mas apontam como falha a ausência de estratégia terapêutica específica (Kong et al, 2008). Este mesmo estudo refere que os valores de amilase no fluido drenado não acrescentam informação adicional ao quadro clínico do paciente. Concluindo assim que a identificação de uma fístula química sem deterioração clínica e sem efeitos práticos na abordagem do paciente não é útil, nem daí provém qualquer benefício.

A mesma visão partilha Veillete et al (2008) que afirma haver um sobre-diagnóstico de fístula e conseqüentemente uma sub-estimação do verdadeiro impacto clínico com a definição proposta pelo ISGPF. Este estudo aponta também como lacuna a ausência de critério para aquilo que designaram como fístulas ocultas, ou seja, fístulas que não estavam presentes aquando da alta mas que se desenvolveram posteriormente levando a readmissão hospitalar ou até mesmo à morte do doente.

### Apresentação clínica da fístula pancreática:

O sucesso da intervenção pós-operatória na ocorrência de fístula passa por uma identificação e diagnóstico precoce.

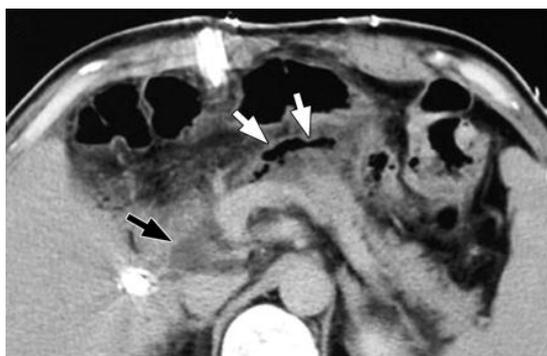
A presença de sintomatologia associada à fístula ronda os 65% (Okabayashi et al, 2007) e apresenta-se maioritariamente por quadro de febre superior a 38° C mas, hemorragia e vômitos também podem estar presentes. Outros indicadores associados à deterioração clínica incluem dores abdominais, atraso do esvaziamento gástrico, distensão intestinal, leucocitose e aumento dos restantes marcadores inflamatórios. Hipotensão postural, eritema localizado ao abdómen ou à região da ferida operatória e calor ou edema na zona da ferida fazem também parte de uma possível apresentação de fístula (Callery et al, 2009).

No caso quer dos pacientes assintomáticos, quer dos sintomáticos a detecção desta complicação passa pelo doseamento de rotina dos níveis de amilase do fluido drenado, que é a primeira ferramenta diagnóstica ao nosso dispor. O volume drenado em associação com os valores de amilase era anteriormente considerado, contudo, após a definição da ISPGF, o volume passou a ser um factor de menor relevância face aos níveis de amilase.

À medida que o processo evolui, sinais e sintomas de fístula tornam-se mais evidentes e é razoável proceder a exames de imagem sendo que a tomografia computadorizada abdominal lidera a preferência.

### Diagnóstico imagiológico:

É possível confirmar a existência de fístula através de Tomografia Computorizada com administração de produto de contraste.



**Imagem 3.** TC: fístula e coleção de fluido perianastomótica<sup>4</sup>

Os achados associados com a fístula pancreática consistem na existência de edema pancreático e/ou coleção de fluido circundando a pancreatojejunoanastomose (Hashimoto et al, 2007). Estes achados são contudo precoces e inespecíficos.

A indicação para a realização deste exame complementar é a pré-existência de amilase no fluido drenado em valores considerados diagnósticos de fístula.

A TC também pode ser utilizada como método de *follow up* no caso de tratamento conservador da fístula.

Contudo, alguns autores defendem a realização de TC apenas baseada na evidência de febre, dor abdominal, fragilidade abdominal ou alteração das características físicas do fluido drenado, mesmo sem critérios de subida dos valores de amilase, levando assim a uma detecção mais precoce da fístula com uma intervenção mais precoce que pode ter interferência na progressão do quadro (Callery et al, 2009; Hashimoto et al, 2007). Esta opinião é encontrada na literatura sob a forma de estudos que argumentam a ausência de informação adicional dada pelos níveis de amilase e recomendam o seu abandono como método

<sup>4</sup> Imagem retirada de : (Hashimoto et al, 2007)

diagnóstico e remetê-lo para refutação do quadro clínico na suspeita de deiscência anastomótica.

Outra aplicação da TC foi utilizada por Bruno et al (2009) em que foi realizada rotineiramente a TC no 7º dia de pós-operatório a pacientes com pâncreas remanescente mole, ou seja, em risco de desenvolvimento de fístula.

O objectivo deste estudo consistia em reduzir a taxa de fístulas ocultas, ou seja, fístulas que só se manifestariam tardiamente e, muitas vezes, após a alta do doente, levando-o a recorrer novamente ao hospital, a novo internamento e até mesmo a nova intervenção cirúrgica. Estes factos enfatizam a importância de rastreio de fístula principalmente em pacientes de alto risco.

Esta permissa assenta na suspeita de que apenas os dados clínicos e biológicos não serão suficientes para detectar todas as fístulas, podendo algumas passar despercebidas.

Mesmo em pacientes cuja fístula já tinha sido diagnosticada a realização da TC foi útil em termos de modificação de terapêutica.

Apesar disso, o próprio autor reconhece alguns vieses no estudo tal como a selecção da amostra, o facto da TC ter sido avaliada retrospectiva e isoladamente, sem dados clínicos e bioquímicos e a limitação da TC em termos de falsos positivos.

Como conclusão deste estudo ficou a realização deste exame complementar apenas para pacientes com risco elevado cujos parâmetros clínicos e bioquímicos não tenham detectado sinais de existência de fístula.

A fistulografia pode ser útil na demonstração do trajecto fistuloso (simples, complexo, associado a colecções intermediárias), nem sempre muito evidente por TC, e para guiar o reposicionamento dos cateteres para optimizar a drenagem. Comporta no entanto risco de sobre-infecção e reabertura da fístula (Heyries et al, 2011).

Outros exames de imagem que também podem ser utilizados se para isso tiverem indicação são: a ecografia abdominal, estudos de imagem através dos drenos, CPRE, CPRM e pancreatografia.

Os exames endoscópicos gastro-intestinais reservam-se para descartar outras causas de dor abdominal ou hemorragia gastro-intestinal.

A CPRE está reservada a fístulas externas ou internas persistentes apesar de tratamento médico adequado. Este meio complementar de diagnóstico permite precisar a sede de ruptura anastomótica, a presença de quisto comunicante, e a existência de algum obstáculo. Permite também tratar a fístula através da descompressão canalicular por intubação pancreática (Heyries et al, 2011).

O tempo adequado para realização da CPRE permanece um assunto controverso uma vez que a maioria das fístulas tem uma evolução espontânea favorável. Uma abordagem precoce além de inútil, pode ser prejudicial enquanto uma abordagem tardia pode levar à fibrose canalicular com aumento de dificuldade na realização deste procedimento e menor probabilidade de resolução da fístula através do mesmo.

No caso da CPRM as indicações são normalmente precisar a existência de um obstáculo canalicular a jusante do orifício primário. A comunicação entre uma colecção e os canais pancreáticos pode também ser afirmada por este exame.

A arteriografia é útil no caso de hemorragia associada à fístula pancreática, uma vez que permite precisar o local do sangramento e pode servir como medida terapêutica, permitindo a embolização do vaso sangrante.

### **Factores de risco para ocorrência de fístula pancreática:**

Na tentativa de se obter um progresso substancial na redução da taxa de fístula pancreática parece essencial haver uma melhor compreensão dos factores de risco que predisõem à sua existência.

São inúmeros os factores que têm sido estudados na tentativa de descobrir uma relação entre a existência de determinado parâmetro e a elevação da taxa de fístulas pós-operatórias.

Relativamente a factores de risco preditivos, ou seja, que pudessem afirmar uma maior ocorrência em pessoas com determinado parâmetro pré-operatório diversos estudos têm sido tecidos mas nenhum demonstrou uma associação fidedigna. Claro que isto seria o ideal, poder prever a ocorrência de fístulas e deste modo preveni-las ou tratá-las mais precocemente (Kim et al, 2009). O facto de sabermos quais glândulas e que pacientes estariam em risco acrescido de desenvolver uma fistula poderia despoletar modificações na técnica cirúrgica, na drenagem e mesmo nos cuidados pós-operatórios que minimizariam a formação de fistula (Schmidt et al, 2009).

A categorização dos factores de risco preditivos foi realizada de acordo com a separação entre as diversas variáveis que podem estar envolvidas. Assim sendo, temos os factores relacionados com o procedimento cirúrgico, com a patologia e com o paciente.

## Factores relacionados com a cirurgia:

Considerações técnicas sobre a cirurgia pancreática têm sido escrutinadas num esforço de identificar factores operatórios relacionados com o incremento de fístula.

Várias técnicas de abordagem ao pâncreas remanescente têm sido comparadas incluindo pancreatojejunosomia vs pancreatogastrostomia; anastomose ducto-mucosa vs invaginação pancreatojejunal; com stent ou sem stent na anastomose pancreato-entérica; reconstrução simples vs elaboração de Y de Roux. O uso de análogos da somatostatina, selantes de fibrina, perdas hemáticas intra-operatórias e tempo de intervenção são outros dos factores analisados e que serão abaixo debatidos mais pormenorizadamente.

O ponto-chave no êxito após a duodenopancreatectomia baseia-se na anastomose pancreato-entérica (Lai et al, 2009). Os termos fistula, deiscência e insuficiência anastomótica percorrem a literatura alternadamente de forma heterogénea para que se possam efectuar comparações e extrapolar resultados.

Felizmente 80-90 % das anastomoses evoluem sem qualquer intercorrência. (Schmidt et al, 2009). Contudo, a procura do aumento desta percentagem levou a uma série de estudos.

Do ponto de vista técnico a anastomose “ideal” teria de ser aplicável a todos os pacientes, fácil de ensinar e associada a baixa percentagem de complicações relacionadas com a falha anastomótica (Grobmyer et al, 2010).

Mais de 80 métodos diferentes de reconstrução pancreato-entérica foram propostos até à data, o que ilustra a complexidade da técnica cirúrgica bem como a ausência de um *gold standard* para todos os pacientes (Kleespies et al, 2008).

Com esta miríade de técnicas e inovações à disposição dos cirurgiões, é necessário considerar as evidências por detrás de cada uma (Ho et al, 2005).

## Pancreatojejunosomia vs Pancreatogastrostomia

### ➤ *Pancreatogastrostomia:*

O recurso à pancreatogastrostomia (PG) tem ganho terreno no campo cirúrgico. Os seus proponentes defendem uma redução na incidência de fístula baseada na explicação de que o estômago não contém enterocinase, necessária para a conversão do tripsinogénio em tripsina e subsequente activação de outras enzimas proteolíticas. Este défice de activação enzimática pode prevenir a auto-digestão da anastomose. Além disso, a proximidade do pâncreas com a parede posterior do estômago permite uma redução da tensão anastomótica. O suprimento sanguíneo existente e a espessura da parede do estômago também seriam factores contributivos para uma cicatrização favorável (Kleespies et al, 2008; Lai et al, 2009).

Em 2010, um estudo publicado por Niedergethmann et al (2010) tentava perceber se, utilizando o recurso à pancreatogastrostomia apenas nos casos de glândulas de alto risco, ou seja, com remanescente mole e com ducto inferior a 3 mm, haveria algum impacto em termos de desenvolvimento de fístula.

As conclusões a que chegou incluem um maior tempo de cirurgia na PG face à PJ, uma redução da ocorrência de fístula de 22 % para 11% ( $p = 0.0503$ ), redução do tipo C de 6.7 % para 1.4% e do tipo A de 6 % para 1.4%. A mortalidade associada à ocorrência de fístula também registou uma diminuição de 3.4 % para 1.4%. Contudo, uma maior incidência de hemorragia intraluminal e atraso do esvaziamento gástrico nos pacientes sujeitos a pancreatogastrostomia foram os reverses registados.

➤ ***Pancreatojejunosomia:***

A pancreatojejunosomia (PJ), por sua vez, é o método anastomótico mais vulgarmente efectuado.

As vantagens da pancreatojejunosomia residem na facilidade da anastomose uma vez se encontra no mesmo plano anatómico; na maior mobilização pancreática requerida pela PG e pelo facto de alguns autores considerarem mais fácil e seguro a realização de uma anastomose livre de tensão ao máximo com a parede fina do jejuno do que com a parede mais espessa do estômago (Shrikhande et al, 2008).

- **Suturas:**

Relativamente às suturas realizadas na PJ, foi proposto por Lee et al (2007) a recorrência ao uso de pontos de sutura contínuos na anastomose termino-lateral exterior (anastomose entre o parênquima pancreático remanescente e a sero-muscular do jejuno), sendo defendido por estes autores a diminuição do tempo operatório dedicado às anastomoses, uma tensão equivalente ao longo da anastomose e benefícios em termos de custos. A conclusão a que chegaram foi de que, a utilização deste procedimento não diminuiria o número total de fístulas mas a sua severidade era apaziguada.

- **Posição da ansa jejunal:**

A posição da ansa jejunal (antecólica, retrocólica, retromesentérica) tem sido discutida, bem como o isolamento de uma ansa de Roux.

Esta última preconiza a separação das anastomoses hepato e pancreato-jejunais para minimizar a incidência e severidade da erosão anastomótica provocada pelas enzimas pancreáticas activadas pela bÍlis. Também nesta técnica falha o apoio bibliográfico, sendo necessários mais estudos.

No fundo, o pretendido seria adaptar cada tipo de anastomose a um tipo de paciente em específico (Niedergethmann et al, 2010) mas, com base na bibliografia da última década consultada é difícil chegar a uma conclusão precisa sobre qual o método anastomótico mais efectivo na prevenção de fístula, embora se denote uma tendência generalizada na adopção de uma pancreatojejunosomia termino-lateral, ducto-mucosa.

Actualmente o que prevalece é a experiência do cirurgião e a técnica com a qual este se sente mais confortável (Ho et al, 2005). Assim sendo, esta discussão fica em aberto até que novos estudos controlados e randomizados sejam realizados.

### **Ducto-mucosa vs invaginação:**

Inicialmente, a oclusão do ducto pancreático era praticada como rotina. A conclusão de alguns estudos em como a incidência de fístula e de diabetes mellitus seria superior ao invés da não realização de oclusão levou ao abandono da técnica.

Em comparação com a anastomose ducto-mucosa, a inferioridade da invaginação ficou patente em diversos estudos que demonstraram ocorrer um aumento de cerca de 3 vezes de probabilidade de desenvolvimento de fístula quando esta técnica era utilizada (Cheng et al, 2006; Schmidt et al, 2009; Veillette et al, 2008), enquanto outros não demonstram relevância (Kleespies et al, 2008).

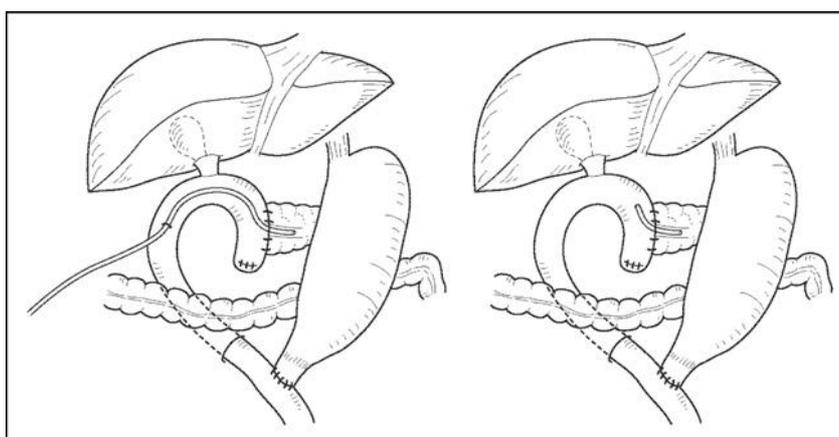
Num estudo realizado por Berger et al (2009) a conclusão não foi a esperada pelos autores, havendo uma menor incidência de fístulas no grupo submetido a invaginação do que no grupo da anastomose ducto-mucosa (24% vs 12%;  $p=0.04$ ). As auto-criticas feitas ao estudo incluem a ausência de standardização de alguns factores técnicos e potenciais variáveis relacionadas com o cirurgião que não foram consideradas.

Contudo, em termos gerais diversos autores proclamam a superioridade da anastomose ducto-mucosa na pancreatojejunoanastomose relativamente à manutenção da patência a longo termo da anastomose, conservação da função pancreática e redução na incidência de fístula pancreática (Okabayashi et al, 2009).

Ao longo da bibliografia os autores incentivam estes estudos a servir como estímulo para futuros ensaios controlados e randomizados que lidem com as variações na técnica anastomótica.

### Com stent vs sem stent:

Em adição às técnicas anastomóticas acima referidas poder-se-á colocar a hipótese de utilização de stent interno ou externo. Teoricamente a utilização de stent leva à derivação do fluido pancreático de modo a não entrar em contacto com o local da anastomose e, deste modo, aumentar a probabilidade de patência da mesma. Diversos estudos têm sido efectuados para estabelecer termo de comparação entre estes dois tipos de stents.



**Imagem 4.** Stent externo (esq.) e stent interno (dta) em Whipple modificada (com preservação do píloro).<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Retirado de: (Tani et al, 2010)

***Stent interno:***

A utilização de stent trans-anastomótico foi referida por alguns autores como sendo benéfica no sentido em que desviaria a secreção pancreática e facilitaria a realização das suturas protegendo o ducto de oclusão iatrogénica. Contudo, a ocorrência de obstrução do stent, que levaria precisamente ao aparecimento de fístula e a deslocação do stent do seu devido lugar são desvantagens relativas a este método.

Num estudo publicado por Winter et al (2006) foram divididos 238 pacientes por dois grupos (com pâncreas mole e pâncreas fibrótico) tendo estes grupos sido posteriormente divididos em metade em que uma recebeu stent transanastomótico interno e a outra serviu como grupo controlo. No grupo relativo ao pâncreas fibrótico, não foi registada grande alteração na taxa de fístulas pancreáticas relativamente à colocação ou não de stent. Mas, no caso do grupo com pâncreas mole os autores referiram que, nos submetidos a colocação de stent interno, 63% dos pacientes que desenvolveram fístula tiveram alterações no seu curso clínico face a apenas 47% dos pacientes com fístula em que não foram colocados stents. Assim sendo, concluíram que a utilização de stent interno não diminuiria a frequência ou severidade de fístulas pancreáticas pós-duodenopancreatectomia.

Outro estudo prospectivo que tinha como objectivo avaliar a eficácia da colocação de stent interno na prevenção de fístula pancreática chegou à mesma conclusão que o anterior, referindo que a colocação deste tipo de stent não diminui a incidência de fístula pancreática nem da morbilidade em geral (Smyrniotis et al, 2010).

***Stent externo:***

Este tipo de stent é colocado através da parede abdominal e, os seus defensores dizem permitir um melhor controlo e assegurar a sua presença no local, ao invés do stent interno, mais difícil de afirmar a sua correcta localização aquando da ocorrência de fístula. Este tipo de stent provisiona ainda acesso para a realização de pancreatografia, se necessário. Contudo, convém não esquecer que a colocação deste tipo de stent condiciona ele próprio a formação de uma fístula mecânica.

Um estudo realizado por Poon et al (2007) comparou duas amostras de 60 pacientes cada uma submetidos a duodenopancreatectomia cefálica com e sem stent externo e concluiu que haveria benefício em utilizar o stent, uma vez que a taxa de ocorrência de fístula, dias de internamento numa unidade de cuidados intensivos e número de dias com nutrição parentérica foi menor neste grupo de pacientes. No geral a morbidade e mortalidade entre os dois grupos não foi muito díspar.

Num estudo similar realizado recentemente foi aplicado stent externo apenas a pacientes que preenchessem dois critérios: pâncreas mole e ducto < 3 mm (Pessaux et al, 2011). Este estudo conclui uma diminuição na incidência de fístula pancreática (26 % vs 42%) e da morbidade em geral (41.5% vs 61.7%) em pacientes submetidos à colocação de stent em contraponto com aqueles em que o stent não tinha sido utilizado. Não houve contudo discrepância nos dois grupos relativamente à mortalidade e tempo de internamento.

Num dos poucos estudos encontrados que fazia a comparação entre os dois tipos de stent não foi encontrada diferença entre o uso de qualquer tipo de stent tendo uma taxa de fístula de 20% no stent externo e 26% no interno. Relatam um maior tempo de internamento

nos pacientes com stent externo (24 vs 21 dias;  $p = 0.016$ ) mas concluem que qualquer um destes procedimentos é seguro e traz benefícios ao paciente (Tani et al, 2010).

Baseada apenas nas evidências actuais, o uso de stent e o seu papel na ocorrência de fístula permanece um tópico pouco clarificado.

Por conseguinte até que estejam disponíveis ensaios clínicos controlados o uso de stents não pode ser refutado ou recomendado especificamente (Shukla et al, 2010).

### **Cola de fibrina e similares:**

Outras estratégias abordadas na literatura incluem o uso de substâncias selantes na anastomose pancreato-jejunal.

A cola de fibrina é um tecido adesivo composto de fibrinogénio e trombina humanas. Teoricamente, tem o potencial de diminuir fugas anastomóticas selando mecanicamente a anastomose.

Exemplo disso é o estudo de Ochiai et al (2010) que defende a utilização de um composto que é o ácido polietileno glicólico em conjunto com selante de fibrina. Estes compostos, utilizados em cirurgia torácica e hepatectomia, foram utilizados por esta equipa na cirurgia pancreática como método de diminuição de fuga de conteúdo pancreático.

Outro estudo similar, elaborado por Uemura et al (2009), chegou à mesma conclusão que o anterior revelando benefício na associação de ácido poliglicólico (membrana recombinante bio-absorvível, facilmente moldável e que reage rapidamente com a cola de fibrina) com cola de fibrina referindo uma diminuição na incidência de fístulas tipo B e C.

Contudo, ambos os autores reconhecem a necessidade de mais investigação no uso destas substâncias.

Este papel da fibrina tem sido contestado por outros estudos existentes que defendem que o seu uso em nada interfere nem com a ocorrência de fístula pancreática nem influencia a restante morbidade ou mortalidade nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia cefálica (Suc et al, 2004; Vege et al, 2011). Exemplo disso é o estudo recente de Satoi et al (2011) que comparou 2 amostras de 50 e 78 pacientes, em que o primeiro grupo foi submetido a reforço da anastomose com ácido poliglicólico e cola de fibrina e o segundo serviu como controlo. As suas conclusões revelaram não haver discrepâncias entre os dois grupos em termos de complicações gerais ou sépticas, necessidade de re-intervenção cirúrgica, incidência de fístula, tempo de internamento e mortalidade.

Em termos de literatura existe dificuldade em recomendar explicitamente qualquer uma das técnicas em detrimento de outra. Assim sendo, o actualmente proposto é a equivalência da pancreatojejunotomia e pancreatogastrostomia em termos de incidência de fístulas, outras complicações pós-cirúrgicas e mortalidade (Choe et al, 2008; Lai et al 2009; Stojadinovic et al, 2003).

A experiência do cirurgião em executar determinada técnica parece ter um papel tão ou mais importante do que a própria técnica escolhida (Alghamdi et al 2006; Kleespies et al, 2008).

**Tabela III.** Resultados de estudos publicados sobre técnicas cirúrgicas.

Primeiro autor	Desenho do estudo	Anos de estudo	Variável	Tamanho amostra	% fístula	Valor <i>p</i>
<b>Pancreatojejunostomia vs pancreatogastrostomia</b>						
Niedergethmann (2010)	Observacional	2007-2008	Pancreatogastrostomia em glândulas alto risco	74	11%	0.0503
Shrikhande (2008)	Prospectivo	2003-2007	PJ ducto-mucosa Termino-latreal	123	3.2%	<0.0005
<b>Técnica pancreatojejunostomia</b>						
Okabayashi (29)	Prospectivo	1999-2007	Ducto-mucosa	100	18%	0.006
Schmidt (2009)	Retrospectivo	1980-2002	Ducto-mucosa vs Invaginação		7%	<0.001
Berger (2009)	Ensaio clínico randomizado	2006-2008	Invaginação Vs ducto-mucosa	197	12%	<0.05
<b>Stent vs sem stent</b>						
<b>Stent interno</b>						
Winter (2006)	Ensaio randomizado	2006	Stent interno vs sem stent (pâncreas mole e fibrótico)	238	9.4 %	
<b>Stent externo</b>						
Poon (2007)	Ensaio randomizado	2000-2006	Stent vs sem stent	120	6.7 % vs 20%	0.032
Pessaux (2011)	Ensaio randomizado	2011	Stent vs sem stent	158	26% vs 42%	0.034
Sriussadaporn (2008)	Ensaio randomizado	2008	Stent vs sem stent	73	6.7% vs 21.4%	

### **Duração da intervenção:**

O tempo operatório médio diminuiu consideravelmente ao longo das últimas décadas. Nos anos 70 a média eram 8.8 h de cirurgia e, actualmente a operação de Whipple é realizada com uma média de 5.5 h (Cameron et al, 2006; Schmidt et al, 2004).

A relação entre a duração da intervenção e uma maior ocorrência de fístulas tem sido debatida.

Existem estudos como o de Schmidt et al (2009) entre outros (Akamatsu et al, 2010), que concluíram uma maior incidência de fístulas no grupo com tempo operatório superior (7 vs 5 horas).

Contudo, conclusões definitivas dificilmente podem ser retiradas destes estudos uma vez que o prolongamento do tempo cirúrgico também se pode ficar a dever, em alguma parte, ao tamanho tumoral o que poderia explicar a relação entre um maior tempo operatório e uma sobrevivência reduzida.

Além disso, o tempo de intervenção é sempre uma variável difícil de prever o significado em termos clínicos e de melhoria de resultados.

### **Perdas hemáticas per-operatórias:**

O volume de perdas hemáticas durante a intervenção cirúrgica tem sido apontado por alguns autores como factor preditivo de uma maior ocorrência de fístulas (Akamatsu et al, 2010; Okabayashi et al, 2007; Okabayashi et al, 2009) andando o *cut-off* em torno dos 1000 ml de perdas (Aranha et al, 2006; Pratt et al, 2008).

Apesar de incomuns, as perdas hemáticas per-operatórias de valor superior a 1000 ml aumentam em cerca de 9 vezes a probabilidade de desenvolvimento de fístulas clinicamente

relevantes face a pacientes cuja perda hemática foi reduzida. Isto colocaria as perdas hemáticas como o factor preditivo mais raro mas mais significativo (Pratt et al, 2008).

As perdas hemáticas intra-operatórias podem ser vistas como decorrentes de uma intervenção complicada devido a grandes tumores com aderências o que, consequentemente leva à maior necessidade de transfusões ou como factor de risco independente.

Outros estudos há que não correlacionam estas perdas com a ocorrência de fístula (Schmidt et al, 2009).

Contudo, este *cut-off* de 1000 ml tem de ser melhor avaliado por estudos futuros bem como a sua relevância em termos de ocorrência de fístula pancreática. (Pratt et al, 2008)

### **Factores relacionados com a patologia:**

#### **Consistência pancreática:**

A consistência do pâncreas remanescente é o factor primordial de acordo na comunidade médica, sendo a existência de um pâncreas mole favorecedora do desenvolvimento desta complicação (Busquets et al 2010; DeOliveira et al, 2006; Frymerman et al, 2010; Grobmyer et al, 2010; Lee et al, 2007; Lin et al, 2004; Lermite et al, 2007; Okabayashi et al, 2007; Pratt et al, 2008; Rosso et al, 2009). Este facto, embora fisiologicamente ainda não muito bem esclarecido poder-se-á dever à menor capacidade de manutenção das suturas devido ao tecido inflamatório envolvente em contraponto com a existência de um tecido fibrótico que permite a sua fixação. Outra explicação possível, que pode ser complementar à anterior, reside na diminuição de produção de enzimas proteolíticas por parte do tecido fibrótico o que estará directamente relacionado com uma menor incidência de fístula.

A existência desta condição aumenta a probabilidade de desenvolvimento de fistula em cerca de três vezes face a pacientes com pâncreas fibrótico (Pratt et al, 2008).

Posto isto, existem autores que defendem a concentração dos estudos sobre fístula pancreática nestes doentes, uma vez que a inclusão de pacientes com remanescente pancreático fibrótico nos estudos sobre fístula dilui a significância estatística em termos de conclusões retiradas (Lin et al, 2004).

### **Diâmetro do ducto pancreático:**

O diâmetro do ducto pancreático tem sido também um factor alvo de diversos estudos encontrados na literatura, havendo um consenso reunido sobre a relação entre um ducto inferior a 3 mm e uma maior incidência de fístula pancreática (Busquets et al, 2010; Choe et al, 2008; Grobmyer et al, 2010; Lermite et al, 2007; Okabayashi et al, 2009; Pratt et al 2008; Rosso et al 2009, Uemura et al 2009).

Num estudo publicado em 2008, Pratt et al (2008) concluíram que o estreitamento do ducto pancreático aumentaria em 68% a probabilidade de desenvolvimento de fístula clinicamente relevante por cada milímetro diminuído no diâmetro.

### **Patologia:**

Ao longo da literatura observa-se uma elevada incidência de fístula pancreática em patologia como o adenoma ampular/duodenal, nos tumores de células benignas dos ilhéus de Langerhans, no carcinoma ampular, duodenal, cistoadenoma e colangiocarcinoma distal (Aranha et al, 2006; Lee et al, 2007; Lin et al, 2004; Pratt et al 2008).

Contudo, como a indicação para duodenopancreatectomia cefálica é superior em caso de adenocarcinoma pancreático existem mais casos de fístula em termos totais passíveis de estudos neste tipo de patologia.

### **Factores relacionados com o paciente:**

A capacidade de tolerar o procedimento cirúrgico é uma parte importante da determinação da ressecabilidade tumoral. Pacientes com este tipo de patologia tendencialmente são mais velhos e mais propensos a estarem afectados por co-morbilidades (Cooperman, 2001).

Características relacionadas com o paciente têm sido também estudadas na tentativa de as relacionar como factores preditivos da ocorrência de fístulas, nomeadamente a idade, o sexo, co-morbilidades como a patologia coronária, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes mellitus, índice de massa corporal, icterícia, *clearance* de creatinina. O estado nutricional do paciente, a realização de terapêutica neoadjuvante e a avaliação bioquímica pré-operatória também foram factores cujo papel na ocorrência de fístula pancreática foi analisado.

Existem múltiplos estudos que não estabelecem nenhuma associação entre a idade (Akamatsu et al, 2010; Mathur et al, 2007; Pratt et al 2008), sexo (Akamatsu et al, 2010; Mathur et al, 2007), tabaco e ingestão de álcool com uma maior ocorrência de fístula pancreática. Apesar disso, alguns estudos como o de Choe et al (2008) relacionam uma idade superior a 60 anos com uma maior prevalência de fístula ( $p=0.03$ ).

**Co-morbilidades:****➤ Coronariopatia:**

Foi um factor de risco estudado que se pressupõe contribuir para uma maior ocorrência de fístula pancreática (Lermite et al, 2007). A explicação para este facto não é óbvia, talvez se possa pensar que a existência de coronariopatia leva a uma diminuição na perfusão visceral o que subsequentemente leva a isquémia na zona anastomótica. Outra explicação avançada remete para a medicação tipicamente prescrita a estes pacientes (nomeadamente aspirina, outros antiagregantes plaquetares e bloqueadores- $\beta$ ) que pode ser responsável pelo compromisso da cicatrização anastomótica (Lin et al, 2004).

**➤ HTA:**

Em contraste com a coronariopatia a hipertensão arterial talvez permita uma boa perfusão visceral havendo estudos que a consideram factor protector na ocorrência de fístula ( $p$  0.04) (Lermite et al, 2007).

**➤ DPOC:**

Esta co-morbilidade não parece estar associada com uma maior ocorrência de fístulas em particular (Lermite et al, 2007).

**➤ Diabetes Mellitus:**

Diversos investigadores têm identificado a presença de DM e pobre controlo glicémico como factores de risco para eventos adversos após cirurgia major.

Por conseguinte, vários estudos tentam estabelecer uma relação entre este factor de risco potencialmente modificável e a probabilidade de desenvolvimento de fístula.

Num estudo, realizado por Mathur et al (2007) a existência de diabetes mellitus era mais provável no grupo controlo do que no grupo que desenvolveu fístula (33% vs 13%  $p < 0.05$ ). Estes pacientes tinham significativamente mais fibrose e menos gordura pancreática comparando com pacientes sem diabetes mellitus.

Chu et al (2010) realizou um estudo onde a conclusão foi contraditória ao estudo anterior, ou seja, a conclusão apresentada demonstra uma maior incidência de fístula pancreática em pacientes com esta co-morbilidade, postulando-a como factor de risco independente.

Contudo, muitos estudos falham em encontrar significância estatística neste ponto (Lermite et al, 2007).

#### ➤ **IMC:**

O efeito da obesidade nos resultados cirúrgicos tem surgido como um tópico importante devido ao crescimento mundial desta epidemia.

Noun et al (2008) elaboraram um estudo que tinha por objectivo determinar se também estaria implicada numa maior ocorrência de fístula pancreática. Dos pacientes que desenvolveram fístula, 36.8% eram obesos face a apenas 15.1% de não obesos ( $p = 0.05$ ). Quanto ao tempo de internamento também registaram um aumento neste tipo de pacientes, concluindo assim que os pacientes obesos se encontram em risco acrescido de desenvolvimento de fístula pancreática.

Existem outros estudos publicados que pretendem valorizar a existência de gordura intra e interlobular como factor favorecedor de ocorrência de fístulas (Gaujoux et al 2009; Mathur et al, 2007). Estes estudos consideram que a classificação do pâncreas remanescente

histologicamente, com base na existência de adipócitos, e na sua quantidade, seria um método mais fiável e reprodutível do que a classificação em pâncreas mole/duro e propõem a adição deste estudo ao da textura com a obtenção de melhores resultados preditivos que facilitaríamos a abordagem da fístula. O limiar de risco proposto define uma percentagem de adipócitos superior a 10% como factor de risco para desenvolvimento da fístula pancreática (Rosso et al, 2009).

Estes mesmos estudos também se concentram no facto de um IMC superior a 25 e uma idade mais avançada estarem presentes mais frequentemente em pacientes com elevada quantidade de gordura no parênquima pancreático (Gaujoux et al 2009; Rosso et al 2009). Contudo, uma relação entre o IMC e a ocorrência de fístula não foi comprovada remetendo apenas para a possível relação entre o IMC e o aumento da gordura pancreática e deixando em aberto a possibilidade de o IMC se relacionar com o síndrome metabólico e ser daí que advém a sua influência.

Outros estudos há que não associam um aumento no IMC a maior probabilidade de vir a desenvolver fístula (Lermite et al, 2007).

### **Drenagem biliar pré-operatória:**

A icterícia é o sintoma mais frequente de apresentação do adenocarcinoma pancreático e o mecanismo subjacente consiste na obstrução do sistema biliar pelo tumor (Pappas et al, 2010).

A realização de drenagem biliar pré-operatória tem sido ponderada, uma vez que a existência de icterícia obstrutiva leva a fadiga, prurido e disfunção hepato-biliar e esta intervenção permite a melhoria do estado geral do paciente o que irá favorecer a cirurgia.

A resolução deste sintoma pode ser efectuada através da colocação de um stent (endoscópica ou percutaneamente) ou pela própria duodenopancreatectomia cefálica (Pappas et al, 2010).

A drenagem biliar pré-operatória, efectuada em pacientes com icterícia obstrutiva, tem sido descrita como factor de risco para uma maior prevalência de fístulas em alguns estudos, como é o caso do realizado por Takahiro et al (2010) que mostra uma taxa de 52 % nos pacientes que realizaram drenagem pré-operatória face a uma taxa de 18 % nos pacientes que não haviam sido sujeitos àquele procedimento. Estabelece ainda uma distinção no que respeita à manobra por via percutânea ou retrógrada referindo que a primeira está sujeita a uma menor taxa de incidência de fístula.

Schmidt et al (2009) num estudo que analisou de 211 colocações de stents pré-operatórios (68 colocadas percutaneamente e 143 por via endoscópica) concluiu que não houve quaisquer diferenças significativas relativamente a taxas de ocorrência de fístula entre os pacientes submetidos a este procedimento e os que não foram submetidos a qualquer tipo de intervenção.

Apesar disso, dentro dos pacientes submetidos a colocação de stent de drenagem biliar, os que a realizaram por via percutânea tiveram maior incidência de fístula.

Outros estudos há que apoiam o anteriormente descrito e que não referem qualquer relação entre a colocação de stent pré-operatório e o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, nomeadamente fístula (Kazanjian et al, 2005; Sewnath et al, 2001).

Aguardam-se então estudos que identifiquem grupos em que esta drenagem seja benéfica ou outros na qual seja prejudicial. A realização actual fica dependente de uma abordagem multidisciplinar ao paciente (Coates et al, 2009).

### **Terapêutica neoadjuvante:**

Um dos pontos de discussão actuais consiste na utilização de terapêutica neoadjuvante que surgiu na sequência de alguns resultados favoráveis com a terapêutica adjuvante no adenocarcinoma pancreático. Teoricamente, a utilização de quimio-radioterapia neoadjuvante pode ser administrada a todos os pacientes e aumenta a probabilidade de margens de ressecção negativas (R0) através de downstaging e downsizing tumoral (Abbott et al, 2010). Também se crê que possa ter efeito benéfico em termos de prevenção de recidiva tumoral loco-regional. A resistência que se colocava a esta terapêutica prendia-se com a noção que os pacientes a ela sujeitos teriam rebote no seu estado nutricional e imunológico, o que prejudicaria a convalescença pós-duodenopancreatectomia.

Além disso, a escolha do tratamento ideal e a resolução de paradigmas como a selecção de pacientes que devem ser submetidos a esta terapêutica, são questões que permanecem por resolver (Abbott et al, 2010).

Cheng et al (2006) realizaram um estudo com 79 pacientes submetidos a terapêutica neoadjuvante com radioterapia e 5-FU. Este estudo tinha como objectivo determinar a relação entre esta terapêutica e a morbi-mortalidade pós-operatória. A instituição desta terapêutica não alterou o tempo de internamento pós-operatório nem as taxas de readmissão hospitalar. Contudo, as conclusões apresentadas demonstram um efeito benéfico no uso de terapêutica neoadjuvante com uma diminuição na incidência de fístulas bem como das complicações a esta associadas.

A experiência actual com a terapêutica neoadjuvante é muito limitada pelo que o facto de ser benéfica a sua utilização em termos de morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica permanece uma questão em aberto (Heinrich et al, 2008).

### **Estado nutricional do paciente:**

O estado nutricional pré-operatório do paciente tem sido reconhecido como uma variável a ter em conta no que concerne a taxas de mortalidade e morbidade. As razões para este pressuposto são várias. Em primeiro lugar, o pâncreas desempenha um papel fulcral na digestão e a existência de patologia aqui localizada pode levar a alterações da função endócrina e exócrina o que modifica a absorção de nutrientes. Em segundo lugar, o reconhecimento de que à patologia tumoral se encontra inerente um estado de caquexia e má-nutrição e que daí advêm dificuldades em termos de recuperação.

A perda ponderal progressiva tem levado a vários estudos sobre as causas subjacentes, nomeadamente citocinas inflamatórias, neuropeptídeos, factores tumorais e alterações metabólicas.

Esta perda ponderal é quantificada de acordo com a perda nos últimos 6 meses, sendo grave se exceder os 10 %.

Os autores fazem a distinção entre o termo caquexia – associada a patologia tumoral - e anorexia, muitas vezes observada neste tipo de doentes. Referem-se a caquexia como um gasto energético mesmo em repouso, com um processo de neoglucogénese que promove o catabolismo. Enquanto a anorexia se define como mobilização de gordura com utilização de cetonas pelo organismo.

Existem alguns estudos publicados que concluem haver uma relação deletéria entre a caquexia, o tempo de internamento, a morbidade e a mortalidade. Ou seja, quanto mais severa a má-nutrição, maior a probabilidade de desenvolvimento de complicações pós-cirúrgicas, nomeadamente a fístula pancreática.

O papel da albumina como consequência desta má - nutrição e as suas implicações no caso da fístula pancreática será discutido adiante na bioquímica pré-operatória.

O uso de instrumentos de avaliação de perda ponderal, insuficiência exócrina e déficit de vitaminas e minerais poderá resultar numa vantagem para otimização do estado nutricional pré-operatório do paciente e numa redução significativa da mortalidade. Reconhece-se contudo a necessidade de mais estudos sobre o papel do estado nutricional e as suas implicações a longo prazo (Pappas et al, 2010).

### **A bioquímica:**

A associação entre os exames laboratoriais de rotina, a morbidade e a mortalidade pós - duodenopancreatectomia não tem sido bem caracterizada (Winter et al, 2007).

Apesar da melhoria nos cuidados peri-operatórios e nos resultados cirúrgicos, novas estratégias são necessárias para promover a redução da substancial incidência de complicações pós-operatórias e a taxa de mortalidade associada (Winter et al, 2007).

Como tal, têm sido procurados marcadores bioquímicos que pudessem ajudar na previsão da ocorrência de complicações no pós-operatório, no sentido de colocar os pacientes em categorias de risco que permitissem uma melhor prevenção e cuidados imediatos.

Winter et al (2007) desenvolveu um estudo em que, dentro dos parâmetros de análises pré-operatórias se encontram: albumina  $\leq 3,5$  g/dl; BUN  $\geq 18$  mg/dl; ALT  $\geq 91$  U/L; AST  $\geq 67$  U/L.

No caso da albumina, após divisão em 3 grupos com sucessivamente menor valor ( $\geq 3,5$  g/dl,  $3,5 - 2,6$  g/dl e  $\leq 2,5$  g/dl) chegou à conclusão de que a percentagem de mortalidade variava em razão inversa aos valores de albumina, ou seja, era de, respectivamente, 0,9%, 3% e 7%. Daqui se inferiu a associação entre valores de albumina diminuídos pré-operatoriamente. A explicação apresentada pelos autores baseia-se no prolongamento da cicatrização da ferida operatória que levaria mais facilmente a situações de sépsis.

Outro dos parâmetros abordados foi a existência de valores elevados de BUN ( $\geq 18$  mg/dl) cuja ocorrência se presume estar relacionado com eventos cardíacos, hemorrágicos e de nutrição desfavoráveis à progressão do quadro clínico.

Os valores pós-operatórios das aminotransferases também foram estudados e, os autores concluíram a existência de uma relação entre o aumento destes valores, com um cut off de 500 U/l, e a ocorrência de lesões vasculares intra-operatórias, como por exemplo a ressecção de um grande vaso como a veia porta, a mesentérica superior ou a artéria hepática.

Outros autores, como Schmidt et al, consideram os valores de bilirrubina sérica pré-operatória como factor de prognóstico negativo em termos de sobrevida a longo prazo (Schmidt et al, 2004).

Existem contudo, estudos contraditórios como o de Aranha et al (2006), que refere que o aumento dos valores de fosfatase alcalina e de bilirrubina estão associados com um decréscimo na incidência de fístula.

A presença concomitante de vários factores de risco no mesmo paciente leva ao aumento de cerca de 40-50% de probabilidade de desenvolvimento de fístula por cada factor adicionado (Pratt et al 2008; Rosso et al, 2006). Isto traduz-se pelo aumento da severidade clínica bem como do tempo de hospitalização e de custos.

Relativamente à relação entre a existência destes factores de risco e a gravidade clínica da fístula existem poucos estudos ainda. Kawai et al (2009) elaboraram um estudo, baseando-se na definição de fístula da ISGPF, em que tentaram aferir a relação entre uma leucocitose superior a 9.800 e níveis de albumina inferiores a 3 g/dl no 4º dia de pós-operatório. O seu objectivo era a destriça precoce entre as fistulas clinicamente relevantes (B + C) e as fistulas cuja relevância não interfere no prognóstico da doença (A). A conclusão a que chegaram apoia a teoria de que se estes parâmetros estiverem alterados existe uma maior probabilidade

de existência de fístula em grau clinicamente relevante e que, por isso, devem ser investigados e prontamente instituída terapêutica adequada que impeça a progressão do quadro para zona crítica. Contudo, a necessidade de realização de mais estudos nesta área também foi salientada por estes autores.

Os resultados apresentados ao longo da bibliografia são heterogêneos havendo estudos que negam a associação da fístula pancreática com co-morbilidades ou patologia anterior (Akamatsu et al, 2010; Okabayashi et al, 2007; Rosso et al, 2006).

### **Predição da ocorrência de fístula pancreática e sua prevenção:**

Logicamente, no que diz respeito à fístula pancreática a prevenção é certamente melhor do que a cura (Ho et al, 2005), mas, apesar dos inúmeros estudos publicados sobre a fístula pancreática, não existem estratégias proeminentes de previsão e de prevenção da fístula pancreática. Diversas intervenções em termos de técnicas cirúrgicas e farmacológicas têm sido sugeridas para diminuir a incidência de fístulas, no entanto, os resultados apresentados mostram-se controversos.

Uma vez que relativamente à textura pancreática nada pode ser feito, a manipulação farmacológica da secreção exócrina pancreática através do uso de substâncias análogas da somatostatina tem sido ponderado como factor de prevenção da ocorrência de fístulas.

O único factor consistentemente referido e alvo de reprodutibilidade é a execução de duodenopancreatectomias em centros de referência com volume operatório anual satisfatório (Lai et al, 2009).

Métodos de previsão da ocorrência de fístula têm sido equacionados de modo a que possa existir um maior cuidado na abordagem e seguimento destes pacientes. Dentro das hipóteses avaliadas encontram-se os valores de amilase nos primeiros dias de pós-operatório e

a utilização de métodos complementares de diagnóstico que pudessem ajudar a prever a ocorrência de fístula.

### **Realização da duodenopancreatectomia em centros de referência:**

Ao longo da literatura encontram-se várias referências a estudos que reconhecem a associação entre a realização de duodenopancreatectomia cefálica em centros de referência, com elevado volume de cirurgias/ano e resultados melhores a curto e a longo prazo quer em termos de mortalidade quer em termos de morbilidade.

Esta associação poder-se-á dever ao volume hospitalar e à experiência dos cirurgiões (Schmidt et al, 2009) mas também poderá ser explicada pela existência nesses centros de outros profissionais treinados. A qualidade dos cuidados intensivos e a existência de recursos tecnológicos que muitas vezes não se encontram ao dispor em centros de menor volume e que permitem uma melhor abordagem a situações de necessidade de cuidados peri-operatórios complexos também contribuem para a discrepância encontrada (Cameron et al, 2006; Ho et al, 2005).

Este hiato é ainda maior quando se fala de cancros com mau prognóstico, que usualmente não são passíveis de tratamento curativo como é o caso do carcinoma pancreático (Bachmann et al, 2003).

Finlayson et al (2002) num estudo realizado sobre a esperança média de vida pós cirurgia pancreática em centros de pequeno (1-2), médio (3-4) e grande (5-13) volume concluiu que a esperança média de vida aumentaria linearmente com o volume do hospital, sendo de 1.9 e 3.6 anos em centros de pequeno e grande volume respectivamente.

Na distribuição dos doentes de acordo com o volume médico e hospitalar, 62% dos doentes foram tratados por médicos que lidavam com apenas um paciente por mês nesta

condição. Dos pacientes submetidos a intervenção cirúrgica 85% foram operados por cirurgiões que operavam em média 1 caso por mês. Apesar disso, não houve diferença no que diz respeito à taxa de mortalidade comparativamente com centros de grande volume.

O mesmo autor refere ainda que pacientes referenciados para médicos e centros de pequeno volume têm menos probabilidade de serem meticulosamente estudados, ou de serem submetidos a tratamentos potencialmente curativos ou paliativos.

A relação médico/volume não ficou claramente estabelecida neste estudo mas sim a relação hospital/volume resultando melhoria da sobrevida inclusive em pacientes com doença incurável (Bachmann et al, 2003).

Em mais um estudo similar Fong et al (2005) confirmaram a relação entre resultados peri-operatórios e volume hospitalar (>25 procedimentos/ano) e demonstraram que esta vantagem em termos de sobrevivência se mantinha durante pelo menos durante 3 anos (follow-up até à data de publicação do estudo).

Posto isto, existe quem defenda a realização de cirurgias que envolvem um elevado risco e necessidade de bons cuidados pós-operatórios apenas em centros de referência. Concentrando-se assim em hospitais com qualidade e capacidade para prestar o melhor serviço possível ao paciente. Existem, contudo várias problemáticas associadas a esta inferência nomeadamente na definição de centro de pequeno, médio e elevado volume, uma vez que ao longo da literatura pesquisada esta definição varia de acordo com o estudo e a implementação desta medida na prática, uma vez que engloba custos e alteração de logísticas. (Cunningham et al, 2009).

Exemplo disto é uma meta-análise realizada com base em 12 artigos de Heek et al (2005) que defende acerrimamente a centralização deste tipo de cirurgia e que conclui serem necessárias mais medidas, inclusivamente governamentais para que esta centralização seja de facto exercida, pondo-se de parte interesses particulares e dando prioridade ao doente.

## **Octreótido:**

A secreção exócrina do pâncreas tem sido largamente implicada como factor causador de morbidade após duodenopancreatectomia. O processo subjacente assenta na drenagem contínua, através da anastomose, de proteases e lipases com consequências locais e sistémicas significativas.

Baseada nesta conclusão, diversas tentativas foram efectuadas no sentido de contornar este facto. Inicialmente foi utilizada a somatostatina, tendo *à posteriori* sido substituída pelo seu análogo mais potente e com uma maior semi-vida, o octreótido. Dos efeitos secundários da somatostatina e dos seus análogos fazem parte: náuseas, flatulência, diarreia, esteatorreia, dor no local da injeção e desconforto abdominal (Lai et al, 2009).

Onde e como funcionam os análogos da somatostatina permanece uma questão de debate, porque estes fármacos actuam não apenas na secreção pancreática mas também na gástrica, biliar e jejunal e na motilidade intestinal (Suc et al, 2004).

O papel do octreótido na prevenção da fístula pancreática após a duodenopancreatectomia permanece controverso. Este composto, aprovado em 2009 pelo Infarmed, é um supressor da secreção exócrina do pâncreas. Utilizado com sucesso em diversas patologias com sobre produção de enzimas, houve uma tentativa no sentido de tentar perceber a sua utilidade relativamente ao caso singular da fístula.

A ausência de benefício no uso profilático do octreótido (dose: 100- 250 µg sc 3id / 7 dias) quando comparado com um grupo controlo em termos de prevenção de fístula, morbidade e mortalidade em geral tem sido adjudicado por alguns autores (Aranha et al, 2006; Hesse et al 2005). Existe ainda quem vá mais longe e diga que não só não é benéfico como pode acarretar uma maior ocorrência de arritmias e enfartes do miocárdio (Barnett et al 2004). E, que, como do seu uso não adviria vantagem deveria ser retirado do mercado,

reduzindo-se nos custos hospitalares com esta substância que são significativos (Yeo et al, 2000).

Por outro lado, encontram-se estudos como o de Vanounou et al (2007) que defende que o uso profilático do octreótido unicamente em glândulas de alto risco (consistência mole e ducto pancreático inferior a 3 mm) permite mitigar a incidência e morbidade de fístulas, reduzindo-se os recursos utilizados e permitindo uma relação custo/benefício favorável. Ou seja, não existe uma diminuição no número de fístulas total, mas sim da severidade da mesma, havendo um aumento de fístulas do grupo A com conseqüente diminuição de fístulas no grupo B e C. Esta conclusão também foi estabelecida por Callery et al (2009) contudo, adicionou aos factores de risco acima considerados a existência de patologia ampular, duodenal, cística ou dos ilheús de Langerhans e a perda hemática intra-operatória superior a 1000 ml.

Uma meta-análise realizada por Alghamdi et al (2006) com base em 7 estudos concluiu haver benefício, em termos de morbidade, na utilização profiláctica do octreótido, embora reconheça a necessidade de serem efectuados estudos complementares e haver estratificação de risco para que haja um proveito máximo na sua utilização. Este estudo, tal como outros, revelou não haver alterações significativas em termos de mortalidade com o uso do octreótido (Lai et al, 2009).

As discrepâncias encontradas poder-se-ão dever a estudos randomizados com amostras reduzidas, fraquezas metodológicas (não randomizados, pacientes submetidos a outras terapêuticas, nomeadamente radioterapia pré-operatória) ou à existência de poucos estudos sobre a duodenopancreatectomia especificamente. A falta de uma definição consensual de fístula, à data dos estudos, e a falha em distinguir pacientes de risco também podem ter sido a causa para esta divergência.

Curioso é o facto destas divergências se observarem entre estudos europeus e estudos americanos em que os primeiros obtiveram resultados positivos com o uso desta substância e os últimos não, resultando este facto numa falha de consenso (Alghamdi et al, 2006; Suc et al, 2004).

No futuro, resultados definitivos sobre a eficácia desta substância poderão ser obtidos por estudos controlados que incluam pacientes em alto risco, nomeadamente com consistência pancreática mole e diâmetro do ducto inferior a 3 mm. Outro ponto crucial a ser analisado é o melhor *timing* para aplicação desta substância (antes ou durante a anastomose) (Suc et al, 2004).

Em conclusão, devido à existência de dados controversos sobre a utilização deste composto, actualmente a sua administração fica dependente da decisão particular do cirurgião (Kleespies et al, 2008).

### **Amilase:**

O valor da amilase existente no fluido drenado no primeiro dia de pós-operatório (do dreno colocado perto da anastomose pancreato-entérica) tem sido apontada por alguns autores (Molinari et al, 2007; Munoz-Bongrand et al 2004; Okabayashi et al, 2007) como sendo um factor preditivo do risco de desenvolvimento de fístulas.

Segundo estes autores, valores superiores a 5000 U/l no 1º dia de pós-operatório e/ou 200 U/l ao 5º dia, permitem identificar um subgrupo de pacientes que se encontra em risco aumentado de desenvolver esta complicação e que, por isso, deve ser vigiado de perto, retardada a re-introdução alimentar e a retirada dos drenos. Em detrimento do subgrupo de pacientes que não apresentem estes valores e que poderiam reiniciar alimentação e retirar os drenos mais precocemente, diminuindo o tempo de hospitalização (Molinari et al, 2007).

Contudo, este cut off point não está bem definido (Bassi et al, 2004), havendo autores que defendem que se deveria levar em consideração a amilase e não apenas a amilase do fluido drenado. Os autores que defendem este método referem que, amilases pós-operatórias superiores a 195 U/L (Okabayashi et al, 2007) ou 292 U/L (Winter et al, 2007) constituem por si só factores de risco.

### **RMN e TC na previsão de fístula:**

A previsão pré-operatória da possibilidade acrescida de desenvolvimento de fístula idealizada por alguns autores tem permanecido utópica.

Kim et al (2009) elaboraram um estudo onde realizaram RMN a 43 pacientes submetidos depois a duodenopancreatectomia. O objectivo consistia em encontrar factores preditivos de ocorrência de fístula utilizando parâmetros da RMN que concluam fibrose ou não do pâncreas. A conclusão a que chegaram refere que a avaliação do parênquima pancreático em janela de supressão de gordura poderá ser útil na previsão da ocorrência de fístula.

Por outro lado, Akamatsu et al (2010) elaboraram um estudo em que calcularam o ratio entre o corpo pancreático e o seu ducto definindo um *cutt-off point* de 0.2, determinado por tomografia computadorizada helicoidal pré-operatória. Valores abaixo deste seriam considerados como preditivos da ocorrência de fístula pós-operatória, uma vez que a incidência de fístula e a mortalidade neste grupo eram elevadas, 45% e 7.5% respectivamente.

Os autores defendem a adopção de medidas específicas neste grupo de pacientes tais como colocação de stent externo, uso profilático de octreótido, entre outras estratégias que pudessem ser úteis na redução do risco. Contudo, reconhecem a necessidade de estudos de corte alargados que confirmem estes resultados.

Este facto permitiria ajudar na estratificação de risco pré-operatório permitindo uma abordagem mais dirigida nestes pacientes de risco

### **Abordagem Terapêutica:**

A chave para o sucesso terapêutico baseia-se no reconhecimento precoce desta complicação (Ho et al, 2005).

A abordagem terapêutica da fístula pancreático-entérica varia de simples monitorização até procedimentos interventivos realizados de emergência (nomeadamente re-intervenção cirúrgica). Estas abordagens têm sido alvo de discussão pelo facto de não existirem normas de procedimento standardizadas. Assim sendo, a terapêutica a seguir fica ao critério dos profissionais de saúde de acordo com algumas noções existentes e a condição do paciente.

#### **➤ Tratamento conservador:**

Cerca de 90% - 95% (Kazanjian et al, 2005) dos casos de fístula resolvem com uma abordagem conservadora num período de tempo que pode variar dos 3-93 dias com média de 34 dias (Aranha et al, 2006; Schmidt et al, 2009).

É seguro manter a alimentação entérica (através de sonda nasojejunal colocada intra-operatoriamente ou sucção nasogástrica caso exista atraso do esvaziamento gástrico secundário à ocorrência de fistula caso o paciente não apresente febre, taquicardia, leucocitose, infecção grave da ferida operatória e peritonite (Shrikhande et al, 2008).

Da abordagem conservadora fazem ainda parte a alimentação parenteral total, vigilância dos drenos colocados intra-operatoriamente que se mantêm face à existência de

fístula e que são retirados posteriormente quando a situação estiver estabilizada, e da ferida operatória. Face a pacientes com dor abdominal, febre ou leucocitose recomenda-se cobertura com antibioterapia de forma empírica que é posteriormente reajustada consoante os resultados das culturas (Callery et al, 2009).

O uso do octreótido é ponderado inclusivamente para os pacientes submetidos a profilaxia com este, mas que desenvolveram na mesma fístula. Este tipo de fármaco não reúne consenso na terapêutica da fístula havendo estudos contraditórios sobre a sua utilização.

Exemplo disso são estudos que comprovam não haver qualquer tipo de diferença entre os grupos tratados com esta substância face aos grupos que não a utilizaram (Schmidt et al, 2009).

A drenagem percutânea de colecções intra-abdominais e a recolocação de drenos é deixada ao critério dos cirurgiões e normalmente utilizada quando grandes concentrações de fluidos passíveis de serem drenadas não responderam ao tratamento conservador, associada à deterioração clínica do paciente.

A presença de hemorragia relacionada com a fístula pancreática é, na maioria das vezes, controlada por angiografia e embolização do vaso sangrante.

### ➤ **Re-intervenção cirúrgica:**

A necessidade de re-intervenção cirúrgica ocorre após falha do tratamento conservador e na sequência do desenvolvimento de peritonite, choque séptico ou hemorragia não controlada no grupo C da classificação ISGPF. Devido à ausência de guidelines, o momento da relaparotomia é deixado ao critério do cirurgião (Haddad et al, 2009).

Após a decisão de re-intervenção, as opções passam por lavagem peritoneal com reposição dos drenos, controlo da hemorragia, revisão da anastomose pancreato-entérica

inicial e conversão para uma anastomose pancreato-entérica alternativa, ou uma abordagem mais “radical” que inclui a conversão para pancreatectomia total.

- ***Conversão para pancreatectomia total:***

Inicialmente, a conversão para pancreatectomia total era preferida tendo-se invertido esta tendência ao longo da última década e reservando-se este procedimento atualmente apenas para casos de peritonite generalizada (Haddad et al, 2009; Kleespies et al, 2008).

Os dois principais argumentos para a realização deste tipo de intervenção assentam na permissa da esterilização da fonte de infecção e na diminuição da necessidade de re-intervenção posterior. Contudo, tecnicamente é um procedimento exigente, levando em muitos casos à realização de esplenectomia associada, e, mais raramente à gastrectomia total (Haddad et al, 2009).

Outras desvantagens associadas à conversão da duodenopancreatectomia em pancreatectomia total são a falência pancreática, ou seja, o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 e a insuficiência exócrina. Estas constituem morbidades vitalícias que requerem hospitalizações frequentes.

- ***Conversão da pancreatojejunostomia para pancreatogastrostomia:***

Segundo alguns autores, a conversão de uma anastomose pancreatojejunal numa pancreatogastrostomia por laparoscopia é uma opção plausível e benéfica para o doente (Bachelier et al, 2008). Os critérios de inclusão para a realização desta conversão passam pela existência de um pâncreas remanescente viável e pela confirmação de existência de uma deiscência considerável.

Os critérios de exclusão passam pela existência de uma peritonite generalizada ou pancreatite aguda.

Em muitos estudos realizados considera-se que o facto de a fístula ter sido tratada por alteração da anastomose ou reposicionamento da mesma ao invés da realização de pancreatectomia, não leva, como seria expectável, à necessidade de mais re-intervenções (Haddad et al, 2009).

Contudo, a necessidade de re-intervenção cirúrgica, independentemente do seu sucesso no controlo da fístula tem sempre em efeito deletério no curso pós-operatório em relação aos pacientes cujas fístulas são tratadas de modo conservador.

A possibilidade de existirem fístulas que não tenham sido detectadas à altura da alta pode levar à recorrência dos pacientes por abscessos ou hemorragias intra-abdominais que podem por em causa a própria vida do doente (Veillette et al, 2008).

A abordagem ao paciente deve ser sempre multidisciplinar entre os cirurgiões, intensivistas e radiologistas no sentido de prestar o melhor tratamento possível ao paciente.

**Tabela IV.** Tratamento efectuado consoante os graus de severidade ISGPF.

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<i>Remoção dos drenos</i>	<i>7 dias</i>	<i>&gt; 3 semanas</i>	<i>Múltiplas semanas</i>
<i>Antibioterapia</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Sim (iv)</i>
<i>Nutrição suplementar</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Análogos somatostatina</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>	<i>Sim</i>
<i>Exames diagnóstico de imagem</i>	<i>Sem</i>	<i>Colecções de fluido</i>	<i>Colecções de fluido</i>
	<i>alterações</i>	<i>peripancreático</i>	<i>peripancreático</i>
<i>Drenagem per-cutânea</i>	<i>Não</i>	<i>Sim/Não</i>	<i>Não</i>
<i>Re-intervenção cirúrgica</i>	<i>Não</i>	<i>Não</i>	<i>Sim</i>
<i>Readmissão hospitalar para tratamento de fistula</i>	<i>Não</i>	<i>Não/Sim</i>	<i>Sim</i>

### **O caso particular do tipo C:**

Apesar do sucesso do tratamento conservador uma minoria de pacientes irá inevitavelmente desenvolver fístula do tipo C da classificação do ISGPF após duodenopancreatectomia cefálica.

A existência de fístulas no grupo C tem associada uma elevada mortalidade. Nalguns estudos chegando aos 30-40% (Fuks et al, 2009; Poon et al, 2007).

Na procura de critérios preditivos da ocorrência deste tipo de fístula Fuks et al (2009) elaboraram um estudo que tentava perceber quais os factores de risco mais significativamente implicados no aparecimento de fístulas do tipo C.

Para tal analisaram retrospectivamente 111 pacientes que desenvolveram fístula e compararam o grupo A e B com o grupo C.

As conclusões apresentadas identificam remanescente pancreático mole, necessidade de transfusão per-operatória e hemorragia pós-operatória como factores preditivos da ocorrência de fístula do tipo C, em que os 3 factores em simultâneo teriam um valor preditivo positivo de 100%.

Com o uso destes critérios uma abordagem clínica mais específica, rápida e standardizada poderia ser colocada em acção neste grupo de pacientes de risco.

Os autores defendem para estes pacientes a identificação de colecções de fluido peri-anastomóticas e, se possível, a sua total drenagem; acompanhamento de perto e tratamento conservador incluindo alimentação parenteral total, sucção nasogástrica (nos casos de pancreatogastrostomia) e administração de somatostatina e seus análogos. Realização de TC helicoidal com reconstrução vascular específica para identificar pseudoaneurismas e re-intervenção precoce no caso de hemorragia também fazem parte das recomendações destes autores para a abordagem de pacientes com este tipo de fístula.

### **Complicações em pacientes com fístula pancreática:**

Os pacientes que desenvolveram fístula pancreática têm associadas problemáticas que, nos pacientes em que esta não ocorreu, são muito menos frequentes nomeadamente a formação de abscessos, atraso no esvaziamento gástrico, lesões vasculares, ruptura de pseudoaneurisma, hemorragia fatal e sepsis (Aranha et al, 2006; Daskalaki et al, 2011; Lermite et al, 2007; Pratt et al 2008; Shrikhande et al, 2008). Estas complicações podem estar associadas a todos os tipos da classificação de severidade mas variam em razão directa a nível de frequência e potencial agressivo com o aumento da severidade. Assim sendo, o tipo que tem associado um maior número de complicações decorrentes da existência de fístula é o tipo C da classificação de ISGPF.

A formação de abscesso intra-abdominal ocorre em aproximadamente 10% das duodenopancreatectomias, principalmente como consequência da existência de fístula pancreática. A drenagem eco ou TC guiada e antibioterapia intra-venosa são a terapêutica inicial de eleição (Kleespies et al, 2008).

Frymerman et al (2010) realizaram um estudo sobre a existência de fístula e a ocorrência de outras complicações pós-cirúrgicas. Dos 483 pacientes analisados 28.8% desenvolveram fístula de qualquer tipo em que 79.1% do tipo A e B e 6% do tipo C.

Dos 19 pacientes que desenvolveram complicações vasculares, 17 (89.5%) tinham fístula precedente à complicação, fosse ela erosão ou oclusão arterial.

A maioria dos pacientes que não desenvolveram fístula, não desenvolveram qualquer outro tipo de complicação (93.3%). No grupo com ausência de fístula apenas detectaram um óbito.

O tipo C do grupo ISPGF foi fortemente associado a subsequentes complicações cirúrgicas nomeadamente vasculares, atraso esvaziamento gástrico e efusões pleurais. Esta associação, principalmente com eventos vasculares e infecções aumenta significativamente a morbidade e mortalidade pós ressecção tumoral.

Daskalaki et al no seu estudo sobre a validação da classificação do ISGPF referiram-se às complicações ocorridas em pacientes com fístula pancreática, que estão sumariadas na tabela (Daskalaki et al, 2011).

**Tabela V.** Complicações em pacientes com fístula.<sup>6</sup>

<b>Complicação</b>	<b>Incidência</b>
<i>Complicações respiratórias</i>	38%
<i>Colecções intra-abdominais</i>	26.5%
<i>Sinais de sepsis</i>	16.3%
<i>Hemorragia pós-operatória</i>	12.2%
<i>Fistula biliar</i>	5.4%
<i>Complicações cardio-circulatórias</i>	4.7%
<i>Fistula entérica</i>	4%
<i>AEG*</i>	4%
<i>IRA*</i>	2.7%
<i>Insuficiência hepática</i>	2.7%

\*AEG-atraso do esvaziamento gástrico;

\*IRA- insuficiência renal aguda.

A taxa de necessidade de re-intervenção cirúrgica é significativamente superior em pacientes que desenvolveram fistula do que em pacientes em cuja esta complicação não ocorreu (Callery et al, 2009; Frymerman et al, 2010; Schmidt et al, 2009). As duas causas que mais frequentemente levam a esta re-intervenção são hemorragia pós-duodenopancreatectomia e deiscência anastomótica (Daskalaki et al, 2011).

Em suma, a ocorrência de fistula está relacionada com o aparecimento de outras complicações (Aranha et al, 2006; Cameron et al, 2006; Kazanjian et al, 2005; Pratt et al 2008) e todas estas consequências resultam em prolongamento no tempo de internamento, aumento proporcional dos custos e colocam potencialmente a própria sobrevivência do paciente em risco (Schmidt et al, 2009; Pratt et al 2008).

<sup>6</sup> (Daskalaki D, 2011)

### **Perdas hemáticas pós-operatórias:**

A mortalidade associada à hemorragia quando se está na presença de fístula pancreática sobe de 6 % para 26% (Kawai et al, 2010) e a necessidade de re-intervenção cirúrgica também acompanha este aumento. Esta subida é bastante significativa daí que se tenha incluído nesta revisão bibliográfica uma pequena discussão sobre este tema.

Durante muito tempo, a incidência das hemorragias pós-operatórias variava de acordo com os estudos efectuados. Isto devia-se ao facto de não existir na literatura uma definição universalmente aceite sobre este fenómeno.

Devido a esta disparidade o ISPGS (International Study Group of Pancreatic Surgery) (fundado na primavera de 2006 e composto por cirurgiões de centros de referência com vasta experiência em cirurgia pancreática e investigação) desenvolveu uma definição no sentido de uniformizar e permitir comparações entre os diferentes grupos de investigação.

Esta definição baseia-se em três parâmetros: início, localização e severidade. Dentro destes parâmetros temos o início antes e após as 24 h de pós-operatório que se designa, respectivamente, como precoce ou tardio; a localização intra ou extra-luminal e a severidade descrita como moderada ou severa.

Tal como na definição de fístula, também aqui este grupo aplicou diferentes graus descrevendo-os como A, B ou C de acordo com os parâmetros acima mencionados e o impacto em termos clínicos.

No caso de um início precoce a causa subjacente mais provável é uma falha técnica na hemostase operatória ou uma coagulopatia. Já no início tardio, as causas responsáveis serão tipicamente complicações da cirurgia tais como: abscessos, erosão de vaso secundário à existência de fístula ou drenos intra-abdominais, ulceração da anastomose ou uma associação com um pseudoaneurisma.

Quanto à localização e causa a hemorragia pode ser originada por vasos arteriais ou venosos, linhas de sutura, áreas de ressecção, úlcera gástrica /duodenal, gastrite erosiva, ruptura de pseudoaneurisma e hemobilia de stents colocados pré-operatoriamente.

Por último, no que concerne à severidade, a moderada diz respeito a hemorragia sem impacto clínico ou a necessidade de transfusões, enquanto a severa obriga à necessidade de transfusão superior a 4 - 6 unidades de glóbulos vermelhos em 24 horas; um decréscimo de hemoglobina superior a 4 g/dl ou à necessidade de relaparotomia.

A suspeita e o diagnóstico fazem-se quando um ou mais dos seguintes critérios se encontram presentes: perdas hemáticas por drenos abdominais ou tubo nasogástrico; hematemeses ou melenas; deterioração clínica do paciente; hipotensão ou taquicardia inexplicada, achados laboratoriais, tais como um decréscimo no valor da hemoglobina (Kleespies et al, 2008; Wente et al, 2007).

A classificação A, B e C vai avançando no sentido de uma maior gravidade e necessidade de re-intervenção com prolongamento do tempo de internamento até à possibilidade de ser um evento que coloque em risco o próprio paciente (Wente et al, 2007).

Relativamente a factores de risco que possam estar associados a este fenómeno, Tien Y. et al (2005) efectuou um estudo de revisão de 402 pacientes sujeitos a duodenopancreatectomia. Neste estudo foram abordados vários factores que poderiam prever uma maior ocorrência de hemorragia nomeadamente o sexo do paciente, idade, presença de icterícia, drenagem pré-operatória, perda de peso pré-operatória, hemorragia gastrointestinal, tipo de ressecção, tipo de reconstrução pancreática, diâmetro do ducto, linfadenectomia, consistência pancreática, presença de bÍlis no fluido de drenagem e sinais de infecção (febre > 38°C e leucocitose por um período superior a 5 dias de pós-operatório). A conclusão a que chegaram foi de que a presença de bÍlis no fluido drenado e a existência de sinais de infecção (taquicardia, taquipneia e febre) estão especialmente relacionadas com o

aumento de risco de hemorragia maciça durante o tratamento conservador da fístula pancreática (Tien et al, 2005). A explicação para este facto reside no facto de a existência de bactérias contribuir para a erosão dos vasos e a bÍlis activar as enzimas digestivas libertadas no fluido pancreático.

O tratamento desta complicação inicia-se por uma abordagem mais conservadora com a realização de numa angio-embolização mas, eventualmente, em casos refractários a este procedimento, ou pacientes hemodinamicamente instáveis poderá ser necessário o recurso à relaparotomia (Koukoutsis et al, 2006). Nestes casos, a experiência de centros especializados é fulcral na abordagem desta complicação, que é rara mas potencialmente letal (Connor, 2006).

### **A fistula pancreática e a recidiva tumoral:**

Actualmente reconhece-se o papel da ocorrência de fístula em termos de morbilidade, contudo em termos de consequências a longo prazo muito permanece por elucidar.

Na tentativa de ultrapassar esta questão Nagai et al (2011) desenvolveram um estudo onde foram englobados 184 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia. A percentagem de fístula foi de 27.7% (51 pacientes) donde foram retirados os pacientes que desenvolveram fístula do tipo A.

A conclusão a que chegaram revela que os pacientes que desenvolveram fístula não só têm maior probabilidade de desenvolver uma recidiva peritoneal ( $p < 0.013$ ), como esta recidiva ocorre mais precocemente e tem menor taxa de sobrevivida comparativamente com pacientes que não desenvolveram fístula ( $p < 0.053$ ).

A explicação permanece desconhecida mas uma hipótese avançada é a de que, mesmo que se pense que foi conseguida uma ressecção curativa, células tumorais ainda estejam

presentes e, a inflamação provocada pela existência de fístula levaria a uma facilidade acrescida na implementação e desenvolvimento destas células tumorais.

Esta relação entre a fístula pancreática e os efeitos a longo prazo na evolução clínica do paciente é um assunto que permanece em aberto. O facto do tempo de sobrevida ainda ser contabilizado em meses também prejudica a retirada de conclusões.

## Conclusão:

A fístula continua a ser a causa basilar da morbidade e mortalidade após duodenopancreatectomia no século XXI.

O facto de ocorrerem complicações pós-cirúrgicas é causa de prolongamento do tempo de hospitalização e de um aumento significativo de encargos económicos com aquele paciente (Lermite et al, 2007; Mathur et al, 2007; Pratt et al 2008, Rosso et al, 2006; Schmidt et al, 2004, Schmidt et al, 2009). A readmissão hospitalar e a alta para instituições de cuidados continuados também ocorrem mais frequentemente associadas à existência de complicações (Cameron et al, 2006; Pratt et al 2008).

Felizmente, os avanços significativos dados nas ciências cirúrgicas têm alimentado o interesse em perceber e melhorar a ocorrência de morbidade após esta operação (Vanounou et al, 2007).

É comumente aceite que um remanescente pancreático fibrótico facilita o estabelecimento da anastomose pancreato-entérica enquanto um pâncreas mole frequentemente cursa com uma maior incidência de fístula (Lai et al, 2009)

Diversos estudos defendem a concentração da realização da duodenopancreatectomia em centros de referência, com maior número de cirurgias anuais, pois acreditam que esse facto está correlacionado com uma menor mortalidade peri-operatória e melhores resultados a longo prazo em termos de sobrevida e qualidade de vida (Fong et al, 2005).

A heterogeneidade dos estudos encontrados sobre o uso da somatostatina e seus análogos relativamente a resultados apresentados em termos de profilaxia, tratamento e estratificação de risco para o seu uso com base na patologia, tipos de cirurgia pancreática e técnicas anastomóticas não permitem inferir sobre a sua necessidade de utilização. A

conclusão mais frequentemente retirada é a de que, esta intervenção farmacológica não diminui a mortalidade operatória (Lai et al, 2009).

Assim sendo, novos estudos nesta área com métodos e definições standardizadas deverão ser efectuados, no sentido de averiguar se o uso destes componentes é um caminho a seguir.

A anastomose pancreática tem permanecido o calcanhar de Aquiles na cirurgia pancreática (Niedergethmann et al, 2010). Actualmente têm sido postas em prática a pancreatojejunosomia, a pancreatogastrostomia e a intervenção com preservação do piloro com taxas de mortalidade equivalentes. Aguardam-se desenvolvimentos nesta área sobre a técnica mais correcta a aplicar.

A classificação proposta pelo ISGPF é útil na comparação de resultados entre instituições, mas não auxilia na estratégia de gestão destes pacientes em termos terapêuticos (Kong et al, 2008). Esta é uma das críticas tecidas por parte de alguns autores à classificação do ISGPF em que também consta a dificuldade em destringer pacientes incluídos quer no grupo B e C e a falta de inclusão de fístulas detectadas tardiamente, ou seja, após a alta hospitalar, também são alvo de crítica (Veillette et al, 2008).

O facto de fístulas que não necessitam de tratamento nem alteram o curso clínico se inserirem como fazendo parte de complicações pós-cirúrgicas suscita desagrado por parte de alguns autores uma vez que leva a um sobre-diagnóstico das fístulas pancreáticas, o que subsequentemente resulta numa subestimação do verdadeiro impacto clínico (Veillette et al, 2008).

Contudo, esta definição é alargada e tem vindo a ser utilizada por muitos autores na tentativa de a unificar e daí poder proceder a comparações fidedignas.

Actualmente, o reconhecimento precoce e a instituição atempada de tratamento adequado é a pedra angular na prevenção de consequências potencialmente fatais no que concerne à fístula pancreato-entérica (Shrikhande et al, 2008).

O sucesso neste campo irá requerer no futuro que se espera breve, melhores abordagens preventivas, diagnósticas, algoritmos de acção definidos, ensaios clínicos randomizados, investigações multi-institucionais e uma colaboração multi-disciplinar no intuito de atingir a marca dos 0 %, sem dúvida a situação ideal (Callery et al, 2009).

*The only source of knowledge is experience.*

**Albert Einstein**

### **Agradecimentos:**

Gostava de agradecer ao Professor Doutor Fernando José Oliveira a oportunidade de me deixar realizar este trabalho numa área que me suscita interesse.

À Dra. Ana Velez mostrar a minha gratidão pelo apoio que me deu, permitindo-me sempre o tempo que necessitei para dúvidas, encaixando-me na sua agenda ultra-ocupada sem nunca me fazer sentir não desejada e concentrando-se sempre nas muitas e muitas leituras que fez das várias versões da tese até ao resultado final. Agiu com verdadeiro interesse e disponibilidade, estou-lhe muito grata, é uma pessoa extraordinária com quem aprendi muito.

Aos meus pais e ao tenho a agradecer a paciência para com a minha pessoa, a ajuda e a força que me deram. Muito obrigada.

## Bibliografia

Abbott D, Baker, M, Talamonti, M. “Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a current review.” *Journal of Surgical Oncology*, 2010: 315-320.

Akamatsu N, Sugawara Y, Komagome M, et al. “Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significant of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage.” *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010: 322-328.

Alghamdi, A., Jawals A., Hart, R. “Use of Octreotide for the prevention of pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis.” *Can J Surg*, 2006: 459-465.

Aranha GV, Aaron JM, Shoup M, Pickelman J. “Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.” *Surgery*, 2006: 561-569.

Bachelier, P., Oussoultzoglou, E., Rosso, E. et al. “Pancreatogastrostomy as a salvage procedure to treat severe postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy.” *Arch Surg*, 2008: 966-970.

Bachmann MO, Alderson D, Peters TJ, et al. “Influence of specialization on the management and outcome of patients with pancreatic cancer.” *British Journal of Surgery*, 2003: 171-177.

Barnett SP., Hodul PJ., Creech S., et al. “Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following pancreaticoduodenectomy.” 2004: 222-227.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. “Postoperative pancreatic fistula: an International study Group (ISGPF) definition.” *Surgery*, 2005: 8-13.

Bassi C., Butturini G., Molinari E., et al. “Pancreatic fistula rate after pancreatic resection.” *Dig Surg*, 2004: 54-59.

Berger, A., Howard, T., Kennedy, E. “Does type of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy decrease rate of pancreatic fistula? A randomized, prospective, dual-institution trial.” *J Am Coll Surg*, 2009: 738-747.

Brasiunas, V, B Brasiuniene, e E Juozaityte. “Evaluation of clinical factors and treatment results in patients with advanced pancreatic cancer.” *Medicina (Kaunas)*, 2004: 1074-1080.

Bruno O, Brancatelli G, Sauvanet A, et al. “Utility of CT in the diagnosis of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas.” *AJR*, 2009: W175-W180.

Busquets J., Fabregas J., Jorba R., et al. “Tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma pancreático mediante duodenopancreatectomía cefálica (Parte 1). Complicaciones postoperatorias en 204 casos en un centro de referencia.” *Cir Esp*, 2010.

Butturini, G, Marcucci, S, Molinari E, et al. “Complications after pancreaticoduodenectomy: the problem of current definitions.” *J HPB surg*, 2006: 207-211.

Callery MP, Pratt WB, Vollmer Jr. CM. “Prevention and management of pancreatic fistula.” *J Gastrointest*, 2009: 163-173.

Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. “One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies.” *Ann Surg*, 2006: 10-15.

Cheng, T, Sheth, K, White, R et al. “Effect of neoadjuvant chemoradiation on operative mortality and morbidity for pancreaticoduodenectomy.” *Annals of Surgical Oncology*, 2006: 66-74.

Choe Y, Lee K, Oh C, et al. “Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy.” *World J Gastroenterol*, 2008: 6970-6974.

Chu, C, Mazo, A, Sarmiento, J, et al. "Impact of diabetes mellitus on perioperative outcomes after resection for pancreatic adenocarcinoma." *J Am Coll Surg*, 2010: 463-473.

Coates, J, Beal, S, Russo, J, et al. "Negligible effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy." *Arch Surg*, 2009: 841-847.

Connor, S. "Haemorrhage following pancreatoduodenectomy: the importance of surgery." *Dir Surg*, 2006: 201-202.

Cooperman, AM. "Pancreatic cancer the bigger picture." *Surgical Clinics of North America*, 2001.

Cress RD, Yin D, Clark R, et al. "Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States)." *Cancer Causes Control*, 2006: 403-409.

Cunningham, J., O'Donnell N., e P. Starker. "Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume community hospital: do all patients need to be sent to a regional cancer center?" *The American Journal of Surgery*, 2009: 227-230.

Daskalaki D, Butturini G, Molinari E, et al. "A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients." *Langenbecks Arch Surg* , 2011: 91-98.

Dong, X., B. Zhang, e X et al Kang. "Analysis of pancreatic fistula according to the international study group on pancreatic fistula classification scheme for 294 patients who underwent pancreaticoduodenectomy in a single center." *Pancreas*, 2011: 222-228.

Finlayson E, Birkmeyer JD. “Effects of hospital volume on life expectancy after selected cancer operations in older adults: a decision analysis.” *J Am Coll Surg*, 2003: 410- 417.

Fong, Y., M. Gonen, e D. et al Rubin. “Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers.” *Annals of Surgery*, 2005: 540-547.

Frymerman AS, Schuld J, Zichen P, et al. “Impact of postoperative pancreatic fistula on surgical outcome - the need for a classification-driver risk management.” *J Gastrointest Surg*, 2010: 711-718.

Fuks, D, Piessen, G, Huet, E et al. “Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors.” *The American Journal of Surgery*, 2009: 702-709.

Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A et al. “Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.” *Surgery*, 2009: 15-23.

Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH et al. “Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications.” *American College of Surgeons*, 2010: 54-59.

Haddad, L., O Scatton, e B et al Randone. “Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the conservative treatment of choice.” *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 2009: 203-209.

Heinrich, S, Schafer, M, Weber, A et al. “Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity.” *Annals of Surgery*, 2008: 1014-1022.

Hesse, UJ., C. DeDecker, e P. et al Houtmeyers. “Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy.” *World J. Surg*, 2005: 1325-1328.

Heyries L, Costanzo J Di, Sahel, J. “Fistules pancréatiques.” *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 2011: 1-12.

Hines, O., e H. Reber. “Pancreatic surgery.” *Curr Opin Gastroenterol*, 2008: 603-611.

Ho, C, Kleeff J, Friess, H, Buchler, M. “Complications of pancreatic surgery.” *HBP*, 2005: 99-108.

JM., Winter, Cameron JL., e et al Yeo CJ. “Biochemical markers predict morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy.” *J Am Coll Surg*, 2007: 1029-1036.

Kawai M, Tani M, Hirono S, et al. “How do we predict the clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy?- An analysis in 244 consecutive patients.” *World J Surg*, 2009: 2670-2678.

Kawai, M, e H. Yamaue. “Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery.” *Surgery today*, 2010: 1011-1017.

Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. “Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy - results in 437 consecutive patients.” *Arch Surg*, 2005: 849-854.

Keim V., Klar E., Poll M., Schoenberg MH. “Postoperative care following pancreatic surgery.” *Dtsch Arztebl Int*, 2009: 789-794.

Kim Z, Kim MJ, Jin SY et al. "Prediction of post-operative pancreatic fistula in pancreaticoduodenectomy patients using pre-operative MRI: a pilot study." *HPB*, 2009: 215-221.

Kleespies A, Albertsmeier M., Obeidat F., et al. "The challenge of pancreatic anastomosis." *Langenbecks Arch Surg*, 2008: 459-471.

Kong J, Gananadha S, Hugh TJ, Samra JS. "Pancreatoduodenectomy: Role of Drain Fluid Analysis in the Management of Pancreatic Fistula." *ANZ J Surg*, 2008: 240-244.

Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, et al. "Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed." *Dig Surg*, 2006: 224-228.

Kumatsu S, Sonoyama T, Ochidai T, et al. "Novel interventional treatment technique for intractable pancreatic fistula due to dehiscence of pancreatico-jejunal anastomosis following pancreaticoduodenectomy." *J Hepatobiliary Pancreatic Surg*, 2008: 453-456.

Lai E, Lau S, Lau W., "Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy." *Arch Surg*, 2009: 1074-1080.

Lee SE., Yang SH., Jang J, Kim S. "Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a comparison between the two pancreaticojejunostomy methods for approximating the pancreatic parenchyma to the jejunal seromuscular layer: interrupted vs continuous stitches." *World J Gastroenterol*, 2007: 5351-5356.

Lermite E, Pessaux P, Brehant O, et al. "Risk factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy." *J Am Coll Surg*, 2007: 588-596.

Lin, J, Cameron, J, Yeo, C et al. "Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula." *J Gastrointest Surg*, 2004: 951-959.

M., Hashimoto, Koga M., e et al Ishiyama K. "CT features of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy." *AJR*, 2007: W323-W327.

Mathur A, Pitt HA, Marine M, et al. "Fatty pancreas - a factor in postoperative pancreatic fistula." *Ann Surg*, 2007: 1058-1064.

ML., DeOliveira, Winter JM., e et al Schafer M. "Assessment of complications after pancreatic surgery." *Ann Surg*, 2006: 931-939.

Molinari E., Bassi C., Salvia R., et al. "Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula." *Ann Surg*, 2007: 281-287.

N., Munoz-Bongrand, Sauvanet A, e et al Denys A. "Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy." *J Am Coll Surg*, 2004: 198-203.

Nagai, S, Fujii, T, Kodera, Y et al. "Recurrence pattern and prognosis of pancreatic cancer after pancreatic fistula." *Ann Surg Oncol*, 2011.

Niedergethmann M, Dusch N, Widyaningsih R, et al. "Risk-adapted anastomosis for partial pancreaticoduodenectomy reduces the risk of pancreatic fistula: a pilot study." *World J Surg*, 2010: 1579-1586.

Noun, R, Riachy,E, Ghorra, C, et al. "The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy." *J Pancreas*, 2008: 468-476.

Ochiai, T, T Sonoyama, e K et al Soga. "Application of polyethylene glycolic acid felt with fibrin sealant to prevent postoperative pancreatic fistula in pancreatic surgery." *J Gastrointest Surg*, 2010: 884-890.

Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, et al. "Risk factors, predictors and prevention of pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy." *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007: 557-563.

Okabayashi T, Maeda H, Nishimori I, et al. "Pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy; for prevention of this deep surgical site infection after pancreat surgery." *Hepato-Gastroenterology*, 2009: 519-523.

Pappas, S, Krzywda, E, McDowell, N. "Nutrition and pancreaticoduodenectomy." *Nutr Clin Pract*, 2010: 234-243.

Pessaux P, Sauvanet, A, Mariette, C, et al. "External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial." *Annals of Surgery*, 2011: 1-7.

Poon R, Fan S, Lo CM, et al. "External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy." *Ann Surg*, 2007: 425-435.

Pratt WB, Callery MP, Vollmer Jr. CM. "Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme." *World J Surg*, 2008: 419-428.

Rosso E., Bachellier P., Oussoultzoglou E., et al. "Toward zero pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy." *American Journal of Surgery*, 2006: 726-732.

Rosso E., Casnedi S., Pessaux P. et al. "The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy." *J Gastrointest Surg*, 2009: 1845-1851.

Satoi S, Toyokawa H, Yanagimoto H, et al. "Reinforcement of pancreaticojejunostomy using polyglycolic acid mesh and fibrin glue sealant." *Pancreas*, 2011: 16-20.

Schmidt CM, Choi J, Powell ES, et al. "Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes." *HPB Surgery*, 2009: 1-8.

Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, et al. "Pancreaticoduodenectomy - a 20 year experience in 516 patients." *Arch Surg*, 2004: 718-727.

Sewnath, M, e R. Birjmohun. "The effect of preoperative biliary drainage on post operative complications after pancreaticoduodenectomy." *J Am Coll Surg*, 2001: 726-734.

Shrikhande SV, Barreto G, Shukla PJ. "Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the impact of a standardized technique of pancreaticojejunostomy." *Langenbecks Arch Surg*, 2008: 87-91.

Shrikhande, S., e M. D'Sousa. "Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management." *World J Gastroenterol*, 2008: 5789-5796.

Shukla, P., Barreto S., e A. Fingerhut. "Do transanastomotic pancreatic ductal stents after pancreatic resections improve outcomes?" *Pancreas*, 2010: 561-566.

Smyrniotis, V, Arkadopoulos,N, Kyriazi, A et al. “Does internal stenting of the pancreaticojejunostomy improve outcomes after pancreatoduodenectomy? A prospective study.” *Langenbecks Arch Surg*, 2010: 195–200.

Sriussadaporn, S, Pak-art, R, Kritayakirana, K. “Pancreaticoduodenectomy with external drainage of the pancreatic remnant.” *Asian J Surg*, 2008: 167-73.

Stojadinovic A, Brooks A, Hoos A, et al. “An evidence-based approach to the surgical management of resectable pancreatic adenocarcinoma.” *J Am Coll Surg*, 2003: 954-964.

Suc, B, Msika, S, Piccini, M, et al. “Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection.” 2004: 288-294.

Takahiro, K., e Y. Sakamoto. “An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1.” *Arch Surg*, 2010: 707-712.

Tani, M, Kawai, M, Hirono, S, et al. “A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy.” *The American Journal of Surgery*, 2010: 759-764.

Tien Y, Lee P, Yang C et al. “Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy.” *J Am Coll Surg*, 2005: 554-559.

Uemura, K.,Murakami, Y, Hayashidani,Y. “Combination of polyglycolic acid felt and fibrin glue for prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy.” 2009: 1538-1541.

Van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. "Hospital volume and mortality after pancreatic resection - a systematic review and an evaluation on intervention in the netherlands." *Ann Surg*, 2005: 781-790.

Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer Jr. CM. "Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands." *J Am Coll Surg*, 2007: 546-557.

Vege, S, e M. Kendrick. "Clinical features, diagnosis, and prevention of pancreatic fistulas." *Up to date*, 2011.

Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, et al. "Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy." *Arch Surg*, 2008: 476-481.

WB, Pratt, Maithel SK, e et al Vanounou T. "Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme." *Ann Surg*, 2007: 443-451.

Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. "Postpancreatectomy hemorrhage (PPH) - an international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition." *Surgery*, 2007: 20-25.

Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. "Treatment of carcinoma of the ampulla of vater." *Ann Surg*, 1935: 763-779.

Winter, J., J. Cameron, e Campbell C. et al. "Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial." 2006: 1280-1290.

Yeo, CJ., JL Cameron, Lillemoe K., e P et al Sauter. “Does prophylactic ocreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy.”

*Annals of Surgery*, 2000: 419-429.