

AVANÇOS NA TERAPÊUTICA ENDOSCÓPICA DA PANCREATITE CRÓNICA

M. LIBERATO, C. ROMÃO, C. DUARTE, A. FIGUEIREDO, M. QUINA

Clínica Universitária de Medicina Interna e Gastreterologia. Faculdade de Ciências Médicas. Hospital Pulido Valente. Lisboa

RESUMO

As técnicas endoscópicas de intervenção abriram uma nova perspectiva para o tratamento não cirúrgico da pancreatite crónica (PC). Cirurgia e endoscopia diferem nas técnicas, mas são idênticas no que se refere às estratégias. O objectivo dos diferentes métodos terapêuticos na PC, é o alívio da dor e/ou das complicações locais. Os resultados da terapêutica endoscópica são promissores e trata-se de um método seguro nas mãos de endoscopistas experientados.

SUMMARY

Advances in Endoscopic Therapeutics of Chronic Pancreatitis

Endoscopic interventional techniques have created a wide new perspective for non-surgical treatment of chronic pancreatitis (CP). Surgery and endoscopy differ in their techniques, but are comparable with regard to tactics. The aim of methods in CP is to relieve pain and /or local complications. The preliminary results of endoscopic procedures in CP are promising and the methods appear safe in the hands of experienced endoscopists.

INTRODUÇÃO

A pancreatite crónica (PC) é um processo inflamatório caracterizado pela destruição irreversível do parênquima e canais pancreáticos, com formação de fibrose. Alguns tipos de PC podem ter lesões pancreáticas específicas, em cujo tratamento a endoscopia desempenha um papel importante e crescente. Estas doenças, identificadas por estudos epidemiológicos e achados morfométricos, são a pancreatite crónica obstrutiva (PCO) e a pancreatite crónica calcificante (PCC).

A PCO resulta da oclusão do canal pancreático principal (CPP), secundária a tumor, odite, traumatismo, anomalia congénita (pâncreas divisum), pseudoquistos ou sequela de processo inflamatório. As lesões distais em relação ao local da obstrução são uniformemente distribuídas em toda a glândula, não são observados cálculos e os rolhões proteicos são raros.

A PCC é muito mais frequente (cerca de 95% dos doentes com pancreatite crónica) e relacionada, principalmente nos países ocidentais, com o álcool e dieta rica em gorduras e proteínas; curiosamente nas áreas tropicais

a causa mais importante parece ser a má nutrição (carência de proteínas e lípidos) e atinge os jovens (12 a 20 anos) de ambos os sexos.

Outras formas menos frequentes de PC, são o hiperparatiroidismo e a pancreatite crónica hereditária.

O mecanismo das alterações fibróticas parece ser devido aos precipitados proteicos ou rolhões nos ductulos e ácinos, tendo como consequência o desaparecimento ou atrofia do epitélio da membrana basal dos ductos¹. O aparecimento na PCC de cálculos pancreáticos, constituídos na sua maioria por carbonato de cálcio e formas degradadas de uma proteína (pancreatic stone protein-PSP)², está relacionado com a síntese e secreção da PSP que funciona como um estabilizador, impedindo a precipitação do carbonato de cálcio. Nos doentes com PCC a PSP está diminuída no suco pancreático. A precipitação das proteínas (PSP) assinala em geral o início da doença; há casos raros de cálculos pancreáticos constituídos apenas por fracções degradadas da PSP (PCC idiopáticas).

Apesar de certos factores de risco terem sido caracterizados, o mecanismo pelo qual conduzem à atrofia do órgão e ao aparecimento da dor, ainda permanece obscuro.

A história natural da PC evolui em três fases:

- . Período activo (5 anos) - crises de dor e complicações múltiplas (crises agudas, quistos e pseudoquistos).
- . Período intermédio (5 a 10 anos) - complicações: quistos e compressão da via biliar principal.
- . Período de sequelas (> 10 anos) - as crises de dor diminuem de frequência e intensidade; os quistos são raros; presença de insuficiência exócrina e endócrina.

A terapêutica endoscópica tem indicação nas complicações e sequelas da PC, nos seguintes casos:

1. Cálculos pancreáticos.
2. Dor ou pancreatite recorrente associada a estenose do canal pancreático principal (CPP)
3. Dor relacionada com cálculos e estenoses do CPP.
4. Pancreatite recorrente em pâncreas divisum.
5. Quistos e pseudoquistos pancreáticos, comunicantes com o CPP ou não comunicantes (compressão duodenal ou gástrica).
6. Icterícia ou colestase por estenose na via biliar principal no trajeto intrapancreático.
7. Odite.

A esfinceterotomia endoscópica biliar (EE) em 1973³, seguiu-se a esfinceterotomia pancreática (EP) efectuada pela primeira vez por Cremer em 1977⁴, tendo sido o gesto fundamental para os diversos tratamentos endoscópicos nos canais pancreáticos.

Nos países ocidentais a dor é o sintoma mais frequente na PC e na maioria dos casos o sintoma inicial que antecede a insuficiência exócrina e endócrina. Portanto a dor aparece numa fase em que ainda existe (?) a possibilidade de evitar a atrofia total do parênquima. Embora a fisiopatologia da dor pancreática ainda seja controversa, a hiperpressão ductal/intersticial e a diminuição do fluxo sanguíneo pancreático, parecem desempenhar um papel fundamental na patogénese da doença, assim como na etiologia da dor⁵.

O primeiro caso de PC tratado endoscópicamente foi efectuado por Cremer⁴ em 1976 num homem de 33 anos com dor, febre, icterícia e esteatorreia, por cálculo calcificado encravado na papila major. Após a EP e a remoção do cálculo, o doente permaneceu assintomático durante 14 anos, altura em que teve recidiva da dor por cálculo no canal ventral (processo unciforme) que após desintegração por litotricia extracorporeal por ondas de choque (LEC) é removido endoscópicamente, com melhoria imediata; desde então assintomático, sem diabetes nem esteatorreia.

Drenagem do canal pancreático principal (CPP) Obstrução por cálculos e/ou estenose justapapilar – A esfinceterotomia pancreática é o passo indispensável para o tratamento. Quando a EP é efectuada na papila major (grande maioria dos casos) deve ser precedida de uma esfinceterotomia endoscópica biliar convencional, para melhor expôr o orifício pancreático e permitir uma EP máxima e evitar complicações.

O sucesso na extracção dos cálculos antes da utilização da litotricia extracorporeal era de apenas 45%⁶. A introdução da LEC⁷ no tratamento dos cálculos pancreáticos, aumentou consideravelmente o êxito da terapêutica combinada endoscópica/LEC.

As melhores indicações para o tratamento endoscópico, são os cálculos e/ou estenoses justapapilares e os cálculos

móveis (12%) que podem ser removidos por endoscopia; os resultados obtidos nestes casos são cerca de 78%⁸.

Cálculos múltiplos com ou sem estenoses associadas, a distância da papila – Estenoses sem litíase associada, são observadas apenas em cerca de 15% dos casos, pelo que o tratamento da litíase e das estenoses é difícil, prolongado e necessita de várias sessões, para se obter uma limpeza completa ou parcial do canal pancreático principal.

É necessário: 1. EE e EP; 2. Dilatação das estenoses; 3. Desintegração dos cálculos (LEC); 4. Estabilização das estenoses (endopróteses).

A desintegração dos cálculos (LEC) tem um sucesso 95%, no entanto a limpeza completa do canal pancreático principal é de apenas 53%⁸.

O alívio da dor observa-se quando se consegue diminuir o calibre do canal pancreático mesmo sem se ter conseguido uma limpeza completa do CPP, embora em alguns raros casos de limpeza total ou parcial do CPP haja persistência da dor. O desaparecimento ou alívio da dor verificou-se em cerca de 87% dos casos, no entanto, as recidivas aos três anos são de cerca de 35%, resultados estes sobreponíveis aos da cirurgia⁹. As principais causas de recidiva da dor são a migração de cálculos dos canais secundários, reestenoses ou obstrução da prótese.

O aumento de peso traduzindo melhoria do doente, isto é, desaparecimento ou alívio da dor, com recuperação do apetite e melhor digestão, verificou-se em cerca de 62.4%⁸. Parece haver melhores resultados na função exócrina (esteatorreia) com o tratamento endoscópico porque este mantém a regulação fisiológica de libertação de hormonas e enzimas pancreáticos; no caso da cirurgia pancreática não há libertação simultânea de secreções biliopancreáticas com os alimentos, o que poderia explicar a persistência ou agravamento da esteatorreia após pancreatojejunostomia laterolateral^{10,11}.

Há também uma melhoria em cerca de 10% dos casos na função endócrina. No caso da pancreatojejunostomia laterolateral, a tolerância à glicose é agravada em 88% dos doentes¹⁰.

Em relação à cirurgia, a terapêutica endoscópica associada à LEC na litíase pancreática é menos invasiva, pode ser repetida e na maioria dos casos tem resultados idênticos no alívio parcial ou total da dor, parece induzir melhoria da função endócrina na maioria dos casos e a mortalidade imediata é 0 (cirurgia 4.3%)^{10,12,13,14}.

A dissolução química com ministração oral de citrato ou trimetadiona não tem correspondido às expectativas^{15,16}. No entanto, associado à terapêutica endoscópica/LEC, poderá vir a ser um complemento terapêutico importante, nomeadamente em relação às recidivas.

Endopróteses pancreáticas Indicações e complicações

– Desde que Soehendra¹⁷ em 1979 introduziu a primeira prótese biliar, abriu-se um novo caminho na terapêutica das estenoses biliopancreáticas. Em 1983 Siegel¹⁸ aplicou o mesmo método para os canais pancreáticos principais, tornando-se a prótese pancreática indispensável no tratamento endoscópico das estenoses na pancreatite crónica (com ou sem litíase pancreática).

Indicações: Estenoses do CPP; obstruções provocadas pela presença de cálculos que não foram removidos (ou desintegrados); estabilização e calibragem de estenoses; decompressão do canal dorsal no pâncreas divisum; drenagem ou decompressão de pseudoquistos comunicantes com o CPP; encerramento de efracções agudas ou crônicas do CPP.

Complicações: A obstrução é a complicação mais frequente, pelo que se recomenda a sua substituição entre o 4º e 6º mês^{19,20}; migração interna (rara) e duodenal^{19,21}; infecção e abscessos que podem surgir na sequência de obstrução ou migração interna da prótese^{6,22}; infecção de pseudoquistos comunicantes com o CPP²²; erosões duodenais por traumatismo da prótese na parede duodenal¹⁰; dor abdominal e pancreatite edematosa ligeira induzidas pela manipulação do canal pancreático durante a colocação da prótese, que se resolvem sem dificuldade após a retirada da prótese^{19,21,22,23}; alterações morfológicas nos canais secundários (estenoses, dilatações ductais difusas, formação de pseudoquistos) relacionados com a lesão do epitélio, obstrução dos canais secundários na emergência do CPP e fenómenos de pancreatite focal, que desaparecem na maioria dos casos após a retirada da prótese²³.

Os resultados obtidos no tratamento das estenoses pancreáticas, com ou sem litíase associada, não são superiores à cirurgia, sendo a principal dificuldade a estabilização e calibragem das estenoses, que recidivam na maioria dos casos após retirada das próteses²⁴. Com o desenvolvimento técnico de novos materiais (próteses metálicas recobertas com silicone) é provável que a terapêutica endoscópica nas estenoses pancreáticas, possa vir a desempenhar um papel preponderante como se verifica no caso da via biliar principal.

Drenagem não cirúrgica dos quistos e pseudoquistos pancreáticos – Os quistos comunicantes com os canais pancreáticos e localizados na cabeça do pâncreas podem ser drenados através de uma endoprótese pancreática introduzida pela papila major ou minor^{25,26,27}. Uma das complicações possíveis devido à obstrução da prótese, é a formação de um abscesso que deve ser tratado por substituição da prótese²⁷.

Quistoenterostomia endoscópica – O objectivo do tratamento é criar uma anastomose entre a cavidade quística e o lumen gástrico ou duodenal. São indispensáveis duas condições: a compressão do quisto na parede gástrica ou duodenal (observando-se uma saliência bem evidente à endoscopia) e a distância entre o quisto e a parede gástrica ou duodenal não ultrapassar os 10 mm. Esta confirmação da coalescência, homogeneidade e diâmetro da parede digestiva/quisto deve ser confirmada por ecografia e principalmente por tomografia axial computadorizada (TAC) e ecoendoscopia. A CPRE pode ser dispensada²⁶, se não é necessária uma intervenção nas vias biliar ou canal pancreático.

A técnica consiste em puncionar o vértice da saliência gástrica ou duodenal e criar uma fistula quistodigestiva. Em seguida, é aspirado líquido do quisto para exame bioquímico e bacteriológico e injectado um produto de contraste radiológico para se avaliar uma potencial comunicação com

o sistema ductal. Finalmente a quistostomia, que consiste no alargamento da fistula com um papilótomo convencional até se obter uma abertura da 8-20mm. A introdução de um dreno nasoquístico para lavagens do quisto com soro fisiológico com ou sem antibióticos (anti-biograma) durante 2 a 7 dias, ou a colocação de duas próteses (pigtail) no quisto durante dois meses, são alternativas possíveis.

O sucesso é de cerca de 90%²⁶, morbilidade 11% e mortalidade de 3.3%^{25,27,28}.

A taxa de recidivas é de cerca de 9% na quistoduodenostomia e 19% após quistogastrostomia; as recidivas parecem estar relacionadas com o encerramento precoce da quistostomia²⁸.

As duas complicações mais temíveis são a infecção do quisto e a hemorragia. A infecção pode ser evitada ou controlada se for garantida uma drenagem eficaz (dreno nasoquístico ou prótese). No caso da hemorragia, a utilização da ecoendoscopia, ecodoppler ou arteriografia, prévias à quistostomia, poderão diagnosticar um potencial risco hemorrágico (vaso importante comunicando com o quisto por erosão)²⁶.

A quistostomia endoscópica é uma alternativa eficaz à cirurgia em casos seleccionados.

Drenagem percutânea – A drenagem percutânea de pseudoquistos pancreáticos, dirigida por ultrassonografia, tomografia axial computadorizada (TAC) e intensificador de imagem (Rx), tem sido utilizada com êxito em alternativa à drenagem cirúrgica.

Num interessante estudo efectuado em 94 doentes²⁹, em que se analisam os resultados da drenagem interna cirúrgica e percutânea dirigida por TAC verifica-se: 1) A duração de hospitalização é idêntica 6 semanas; na cirurgia o pós-operatório é em geral rápido, mas é necessário um período de observação pré-operatória que permita a maturação da parede do quisto; no caso da TAC o principal problema é o encerramento da fistula pancreática; 2) A morbilidade observada na cirurgia foi inferior; porém a mortalidade verificada foi de cerca de 7% enquanto na drenagem percutânea foi nula²⁹.

Vejamos as vantagens e inconvenientes de cada método e as suas indicações.

Os quistos multiloculados têm indicação cirúrgica. Os quistos não comunicantes com os ductos pancreáticos, > 6 cm, sintomáticos, podem ser abordados por via cirúrgica, percutânea ou mista (percutânea numa primeira fase, seguindo-se cirurgia reconstrutiva), dependendo da localização do quisto e estado geral do doente (risco operatório). Os quistos mais difíceis de drenar são os da cauda, porque devido à sua localização junto ao baço e pedículo esplênico, têm um risco de hemorragia muito elevado; nestes casos a cirurgia é o método de escolha.

Os quistos < 6 cm, assintomáticos, devem ser mantidos sob controle (ultrassonografia e TAC) por um período de pelo menos um ano, porque a resolução espontânea observa-se em 30-50% dos casos; se a drenagem for decidida (não regressão nem diminuição da cavidade ou passar a sintomático) a via percutânea é a técnica de eleição.

Os principais inconvenientes da drenagem percutânea, são a fistula pancreática tratada com somatostatina e

derivados e a infecção no trajecto do dreno por contaminação de bactérias da flora normal da pele.

Existe presentemente uma tendência crescente para usar a via percutânea e reservar a cirurgia para os quistos cuja localização não permita uma abordagem percutânea segura.

Tratamento das complicações biliares da PC – As estenoses da via biliar principal, aparecem em cerca de 10-27% dos doentes com PC. A drenagem biliar pode ser efectuada por via cirúrgica ou endoscópica (prótese biliar). A via endoscópica é muito eficaz na descompressão biliar (colestase/icterícia e ou colangite). Os resultados a longo prazo são menos satisfatórios devido às complicações relacionadas com a prótese (obstrução, migração) que obrigam à sua substituição periódica e à recidiva das estenoses após retirada das próteses (70%)⁶.

O aparecimento das próteses metálicas expansivas ainda não resolveu este problema, devido ao facto de se terem observado próteses encastoadas na parede biliar e serem recobertas por uma membrana contínua e ao aparecimento de granulomas, que obstruem a prótese. O desenvolvimento tecnológico de próteses metálicas com as malhas revestidas de silicone, poderá resolver este problema. Presentemente, as estenoses recidivantes após a colocação de próteses devem ser corrigidas cirurgicamente.

CONCLUSÃO

A terapêutica não cirúrgica da pancreatite crónica tem indicação em casos seleccionados, com óptimos resultados nas estenoses e cálculos pancreáticos próximos da papila. Nas estenoses a distância da papila e litíase múltipla do canal pancreático os resultados são razoáveis, sendo o maior inconveniente as recidivas que no caso das estenoses atingem cerca de 35%⁶. Devemos realçar a importância da LEC na desintegração dos cálculos, por se tratar do elemento técnico indispensável no tratamento da litíase.

Foi publicada recentemente uma nova técnica na litíase pancreática (laserlitotriquia) com resultados interessantes³⁰ mas, devido às dificuldades técnicas e ao facto de os cálculos pancreáticos serem bem identificados por LEC, pensamos que a laserlitotriquia deve ser considerada no momento actual, para a via pancreática (na litíase biliar já demonstrou a sua eficácia e segurança) uma técnica experimental, reservada para centros especializados devido ao seu custo e riscos.

No que se refere às complicações biliares de PC e à drenagem dos pseudoquistos, a terapêutica não cirúrgica tem progressivamente aumentado as suas indicações, como terapêutica definitiva de escolha ou complemento da cirurgia.

Finalmente devemos realçar a vantagem de a terapêutica não cirúrgica não inviabilizar uma cirurgia à posteriori.

BIBLIOGRAFIA

- SARLES H, BERNARD JP, GULLO L: Pathogenesis of chronic pancreatitis. *GUT* 1990; 31: 629-632
- SARLES H, SAHEL J, LAUGIER R: Pancréatites chroniques. Données nouvelles *Rev du Pract* 1991; 14: 1289-95
- CLASSEN M, SAFRANY L: Endoscopic papillotomy and removal of gallstones. *Br Med J* 1975; 4: 371-374
- CREMER M: Abstract of the *Third International Symposium on Endoscopy*. Brussels, February, 1977
- WIDDISON AL, ALVAREZ C, KARANJIA ND, REBER HA: Experimental evidence of beneficial effects of ductal decompression in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1991; 23: 151-154
- CREMER M, DEVIÈRE J, DELHAYE M, VANDERMEEREN A, BAIZE M: Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Acta Gastro Enterolog Belg* 1993; LVI: 192-200
- SAUERBRUCH T, HOLL J, SACKMANN M, WERNER R, WOTZKA R, PAUMGARTNER G: Desintegration of a pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1987; 19: 207-208
- DELHAYE M, VANDERMEEREN A, BAIZE M, CREMER M: Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610-620
- SINGH M, SIMSEK H: Ethanol and the pancreas. *Current Status. Gastroenterology* 1990; 98: 1051-1062
- SATO T, MIYASHITA E, MATSUNO S, YAMAUCHI H: The role of surgical treatment for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 203: 266-271
- WARSHAW AL, POPP Jr JW, SCHAPIRO RH: Long-term patency, pancreatic function and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 289-293
- NEALON WH, TOWNSEND CM, THOMPSON JC: Operative drainage of the pancreatic duct delays functional impairment in patients with chronic pancreatitis. A prospective analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 321-329
- MORROW CE, COHEN J, SUTHERLAND DER, NAJARIAN JS: Chronic pancreatitis: long-term surgical results of pancreatic duct drainage, pancreatic resection, and near-total pancreatectomy and islet autotransplantation. *Surgery* 1984; 96: 608-616
- FREY CF, SUZUKI M, ESAGI S, ZHU Y: Pancreatic resection for chronic pancreatitis *Surg Clin North America* 1989; 69: 499-528
- SARLES H, SAHEL J, LAUGIER R: Traitement des pancréatites calcifiantes chroniques par l'administration orale prolongée de citrate. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1979; 3: 615-620
- NODA A, SHIBATA T, OGAWA Y, HAYAKAWA T, KAMEYA S, HIRAMATSU E, WATANABE T, HORIGUCHI Y: Dissolution of pancreatic stones by oral trimethadione in a dog experimental model. *Gastroenterology* 1987; 93: 1002-1008
- SOHENDRA N, REYNDERS-FREDRIX: Palliative bile duct drainage. A new endoscopic method of introduction of transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8
- SIEGEL J: Evaluation and treatment of acquired and congenital pancreatic disorders: endoscopic dilatation and insertion of endoprotheses. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 696
- GEENEN JE: ASGE distinguished lecture - endoscopic therapy of pancreatic diseases: a new horizon. *Gastrointest Endoscopy* 1988; 5: 386
- PROVANSAL-CHEYLAN M, BERNARD JP, MARIANI A et al: Occluded pancreatic endoprotheses-analyses of the clogging material. *Endoscopy* 1989; 21: 63
- McCARTHY J, GEENEN JE, HOGAN WJ: Preliminary experience with endoscopic stent placement in benign pancreatic diseases. *Gastrointest. Endoscopy* 1988; 34: 16-18
- HUIBREGTSE K, SCHNEIDER B, VRIJ A et al: Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endoscopy* 1988; 1: 9
- KOZAREK RA: Pancreatic stents can induce ductal changes consistent with chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endoscopy* 1990; 2: 93
- CREMER M, DEVIÈRE J, DELHAYE M, BAIZE M, VANDERMEEREN A: Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 1991; 23: 171-176
- GRIMM H, MEYER WH, SOHENDRA N: New modalities for treating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1989; 21: 70
- SAHEL J: Endoscopic drainage of pancreatic cysts. *Endoscopy* 1991; 23: 181-184
- HUIBREGTSE K, SCHNEIDER B, VRIJ A, TYTGAT J: Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endoscopy* 1988; 34: 9-15
- CREMER M, DEVIÈRE J, EENGELHOLM L: Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow-up after 7 years of experience *Gastrointest. Endoscopy* 1989; 35: 1-9
- AADAMS DAVID B, MARION C, ANDERSON MD: Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst *Ann Surg* 1992; 215: 571-578
- RENNER IG: Laser fragmentation of pancreatic stones. *Endoscopy* 1991; 23: 166-170