

PANCREATITE AGUDA LITIÁSICA UTILIDADE DE UM ÍNDICE QUANTITATIVO MÚLTIPLO

JOÃO R. DEUS, ANTÓNIO MARQUES, MÁRIO CÉSAR, PAULA SANTOS,
J. PINTO CORREIA

Serviço de Medicina II (UCIGE) e Centro de Gastrenterologia da Universidade de Lisboa (INIC), Faculdade de Medicina, Hospital de Santa Maria, Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam os resultados de um estudo prospectivo de validade no diagnóstico precoce de litíase biliar na Pancreatite Aguda, com base na utilização de um *Índice Quantitativo Múltiplo*, clínico-laboratorial, constituído pela associação de idade superior ou igual a 55 anos, sexo feminino e valor de transaminase glutâmico-pirúvica superior ou igual a duas vezes o normal. A sua utilização permite o diagnóstico de litíase no contexto de pancreatite aguda em mais de 80% dos casos. Discute-se a sua utilidade e implicações clínicas pela diferente abordagem diagnóstica e terapêutica permitida pela detecção mais precoce e num maior número de casos de litíase biliar na pancreatite aguda.

SUMMARY

Acute Gallstone Pancreatitis — Clinico-Laboratorial Diagnosis: Usefulness and Therapeutical Implications

The authors present a prospective study of early diagnosis of biliary etiology in Acute Pancreatitis, using a *Multiple Quantitative Index*. A positive diagnosis was achieved in more than a 80% of cases if female, age over or equal 55 years, and serum alanine-aminotransferase over or equal twice normal. Some questions concerning usefulness and therapeutical implications of an early diagnosis of Biliary Pancreatitis is already present in discussion.

INTRODUÇÃO

A Litíase Biliar é, entre nós, a etiologia mais frequentemente responsável pelo desencadear de um quadro de Pancreatite Aguda (PA)¹.

O diagnóstico precoce de litíase assume particular importância pelas diferentes possibilidades terapêuticas (endoscópica e cirúrgica), durante a evolução dum episódio de Pancreatite Aguda.

A ecografia abdominal é um método de imagem, não invasivo, e que pela sua boa sensibilidade diagnóstica é mais frequentemente utilizado no diagnóstico de litíase biliar, permitindo detectar mais de 95% dos casos de litíase vesicular. Contudo no contexto particular da Pancreatite Aguda, sobretudo na sua fase inicial, a detecção de colelitíase é consideravelmente inferior (70%). No que se refere àcoledocolitíase este método é claramente pouco sensível (20%)^{2,4}.

Por isso surge a necessidade de por outros métodos, facilmente exequíveis, obter o diagnóstico precoce de litíase biliar em face de um quadro de Pancreatite Aguda.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados dados clínicos e laboratoriais referentes a 259 doentes com diagnóstico definitivo de Pancreatite Aguda (num total de 278 episódios), internados consecutivamente na Unidade de Cuidados Intensivos de Gastrenterolo-

gia (UCIGE), no Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria entre Janeiro de 1981 e Junho de 1987.

Os critérios para diagnóstico de PA consistiram em quadro clínico compatível, associado a hiperamilasémia igual ou superior a 5 vezes o limite do normal ou a imagem sugestiva na ultrassonografia ou tomografia axial computadorizada (TAC).

Em três casos o diagnóstico foi obtido por laparotomia.

A confirmação do diagnóstico de litíase foi sempre efectuada por métodos de imagem [Ecografia, TAC ou Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE)] ou Necrópsia.

Admitiu-se a etiologia alcoólica quando a ingestão diária de etanol era superior a 100 g/dia, por um período superior a 10 anos, acompanhada de ingestão excessiva nos quatro dias prévios ao início do quadro clínico.

Foram excluídos deste estudo os episódios de PA iatrogénica: após-CPRE e após cirurgia.

Para objectivos de análise comparativa, os episódios de Pancreatite Aguda foram divididos em dois grupos. O grupo A compreende todos os doentes, com os critérios de inclusão descritos e que foram admitidos desde Janeiro de 1981 até Dezembro de 1985. Com base neste grupo, por análise multivariável, foi obtido um Índice Quantitativo Múltiplo (IQM). O grupo B compreende os doentes admitidos desde Janeiro de 1986 até Junho de 1987, com os mesmos critérios de inclusão. Com base neste grupo, foi efectuado estudo prospectivo de validade do IQM obtido, no diagnóstico precoce de Pancreatite Aguda Litiásica.

Em todos os casos foi preenchido um protocolo com 32 itens clínicos e 33 laboratoriais, na admissão e durante o internamento na UCIGE. Os dados clínicos foram colhidos pelo mesmo grupo de médicos, e os exames laboratoriais foram realizados nos laboratórios de urgência e laboratórios centrais de Hematologia e Bioquímica do Hospital de Santa Maria.

Os métodos estatísticos utilizados incluíram o teste *t* de Student para comparação de médias e o teste de χ^2 para comparação de proporções. Para a obtenção do IQM foi utilizado o método baseado na *partição bivariada* descrito por Feinstein⁵. Para os vários parâmetros foi feita a comparação entre o grupo de doentes em que a PA foi atribuída a litíase e aqueles em que foi atribuída a outras causas.

RESULTADOS

Grupo A

Neste primeiro período de estudo foram incluídos 171 doentes (87 do sexo masculino e 84 do sexo feminino) num total de 186 episódios. A idade média foi de 50 anos (limites entre 13 e 88). No grupo de doentes em que a PA foi atribuída a litíase a idade média foi de 56 anos (limites: 19-84), enquanto no grupo de PA não litiásica a idade média foi de 44 anos (limites: 13-88).

Em 88% dos episódios foi possível conhecer a etiologia: litiásica (50%) ou alcoólica (38%); nos restantes casos foi atribuída a outras causas (parotidite aguda — 2, patologia do esfíncter de Oddi — 2 e metástases pancreáticas de adenocarcinoma gástrico — 1) ou a sua etiologia não foi determinada. Setenta e cinco por cento dos doentes com PA litiásica eram mulheres, representando este sexo apenas 19% do grupo de PA não litiásica e 6% do grupo de PA alcoólica.

Das 32 variáveis clínicas analisadas em análise multivariável na comparação do grupo litiásico versus não litiásico, somente a idade igual ou superior a 55 anos e o sexo feminino tiveram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Quadro 1) sendo mais frequentes no grupo litiásico. Das 33 variáveis laboratoriais verificou-se diferença estatisticamente significativa nos valores de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), glutâmico-pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina (F. Alc.) ($p < 0,001$).

Conjugando as duas variáveis clínicas (idade superior a 55 anos e sexo feminino) consegue-se um índice com boa especificidade — 93% mas com uma baixa sensibilidade. O mesmo

resultado se obtém em análise univariável para valores laboratoriais de $TGO \geq 3N$, $TGP \geq 2N$ e $F. Alc. \geq 2N$.

Após análise multivariável verificámos que a associação de três variáveis permitia obter boa especificidade e boa sensibilidade. Assim, a associação de idade superior ou igual a 55 anos, sexo feminino e TGP igual ou superior a 2 vezes o normal era aquela que permitia diagnosticar litíase, com uma especificidade e sensibilidade da ordem dos 80%⁵ (Quadro 2). A substituição de TGP por TGO ou F. Alc., ou a associação das 5 variáveis, não melhora a sensibilidade ou especificidade.

Grupo B

Dos 91 doentes do grupo B, três doentes cuja causa foi atribuída a alcoolismo, tinham tido previamente um episódio de PA, durante o período correspondente ao grupo A. Um destes três doentes teve dois episódios neste período em estudo, dando origem ao total de 92 episódios para análise.

Quarenta e cinco episódios (49%) ocorreram em doentes cujo factor etiológico foi atribuído a litíase. Em trinta e seis episódios (39%) o factor etiológico foi atribuído ao álcool. Num doente a causa foi atribuída a Estenose/disfunção do Oddi.

Nos restantes 10 episódios a causa não foi identificada, verificando-se contudo num dos doentes, por estudo necrópsico, a existência de colangite, cuja causa não foi determinada; ainda noutro doente veio posteriormente a ser demonstrada a associação de Cirrose Biliar Primária.

Aplicando o IQM neste grupo de estudo prospectivo de validade, verificámos valores de sensibilidade — 89%, especificidade — 79%; valor preditivo positivo — 80% e valor preditivo negativo — 88%, conforme se demonstra no Quadro 3.

Resultante da aplicação do IQM verificámos que dez episódios foram incorrectamente classificados como litiásicos ($IQM \geq 4$). Em dois destes episódios a etiologia foi atribuída ao álcool. Dos restantes oito episódios, num foi demonstrado como factor etiológico patologia biliar — Estenose/Disfunção de Oddi, e noutros dois casos patologia associada (Cirrose Biliar Primária — 1; Colangite — 1). Nos restantes cinco casos, todos do sexo feminino e sem hábitos alcoólicos, não foi possível identificar a causa; um destes doentes veio a falecer, sem estudo necrópsico posterior, e nos restantes doentes não foi efectuado estudo etiológico posterior, nomeadamente CPRE, por recusa dos doentes.

QUADRO 1 — Populações estudadas. Grupos de estudo: Grupo A — prospectivo e termo de comparação para grupo B — prospectivo de validade

GRUPO A					GRUPO B				
Episódios de PA = 186 (n.º doentes = 171)					Episódios de PA = 92 (n.º doentes = 91)				
PANCREATITE AGUDA					PANCREATITE AGUDA				
	Litiásica		Não-Litiásica			Litiásica		Não-Litiásica	
Idade	56 (19-84)		44 (13-88)		Idade	58 (24-84)		48 (17-98)	
	Epis.	D. tes	Epis.	D. tes		Epis.	D. tes	Epis.	D. tes
Sexo: O'	22	21	75	69	Sexo: O'	13	13	36	35
Q	73	65	16	16	Q	32	32	11	11

QUADRO 2—Índice Quantitativo Múltiplo (IQM)

Idade	< 55 = 0	IQM ≥ 4	S	80
	≥ 55 = 2		E	81
Sexo	0' = 0	VPP	80	
	q = 2	VPN	81	
TGP	N = 0			
	N-2N = 1			
	≥ 2N = 2			

TGP= Transaminase glutâmico-pirúvica; S= sensibilidade; E= especificidade; VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo.

Em cinco doentes, classificados erradamente como não litiásicos, a litíase biliar foi demonstrada em todos, por ecografia.

DISCUSSÃO

Sendo a litíase biliar uma das causas mais frequentes de Pancreatite Aguda (PA), impõe-se reconhecer, com precocidade, a sua existência em face de um episódio deste quadro clínico.

A litíase vesicular pode ser detectada por ecografia em 70% dos casos, na fase inicial desta afecção^{2,4}, nos restantes casos este método de imagem não permite a sua detecção, quer por dificuldades técnicas (gás intestinal), quer porque a litíase vesicular seja de pequenas dimensões (< 2-3 mm). Na litíase coledócica, a sua sensibilidade diagnóstica é ainda consideravelmente inferior (< 20%)³.

Outros métodos têm sido estudados na detecção precoce de litíase biliar na PA, nomeadamente a cintigrafia, que contudo não só não é exequível na grande maioria das situações, como por outro lado os resultados obtidos são controversos^{2,6}.

A pesquisa de cristais por intubação duodenal é um método com razoável sensibilidade (> 80%), mas que é moroso e de difícil execução no contexto desta afecção pancreática aguda⁷.

Por isso tem surgido a necessidade de utilizar outros métodos, nomeadamente clínico-bioquímicos⁸⁻¹¹, rápida e facilmente obtidos em qualquer unidade hospitalar.

Na sequência desta necessidade foi determinado, por análise multivariável, com base no estudo do primeiro grupo de

171 doentes admitidos na UCIGE com o diagnóstico de PA, um IQM (clínico-laboratorial)⁵ que permitisse, nas primeiras horas de internamento, o diagnóstico de litíase biliar como factor etiológico dum episódio de PA.

Aplicando o Índice obtido num grupo prospectivo de validade constituído por 91 doentes internados posteriormente na mesma Unidade, pudemos confirmar os resultados anteriormente obtidos, com valores de sensibilidade de 89% e especificidade de 79%.

Da análise dos resultados verificámos que dos 10 episódios classificados incorrectamente pelo IQM, como positivos para litíase, apenas em dois doentes (2/36) a etiologia foi atribuída ao álcool. Em dois doentes foi demonstrada a existência de patologia biliar e noutro doente foi posteriormente comprovada a associação de cirrose biliar primária. Nos restantes cinco casos de causa não esclarecida, mas com IQM ≥ 4, todos pertencentes ao sexo feminino e sem hábitos etílicos conhecidos, não foi possível a confirmação de litíase, pela impossibilidade de realização de outros exames mais sensíveis na sua detecção, nomeadamente CPRE, ou por não ter sido realizado estudo necrópsico (1 doente).

Em cinco doentes cuja causa de PA foi litiásica, mas em que a determinação do IQM foi inferior a 4, em todos a detecção de litíase foi possível por meios ultrassonográficos.

A utilização do Índice Quantitativo Múltiplo, na fase precoce da doença, complementando ou mesmo substituindo a ecografia (quando este exame complementar não esteja disponível), permite a obtenção de um diagnóstico presumível de litíase, como responsável etiológico, com uma probabilidade superior a 80%. Este assume ainda particular interesse pela reconhecida importância da microlitíase (< 2mm) na gênese de pancreatite aguda, situação de difícil detecção pelos habituais métodos de imagem^{12,13}.

O diagnóstico precoce de litíase biliar assume, na actualidade, ainda maior relevo, pela abordagem mais precoce que pode implicar, nomeadamente por meios endoscópicos (Esfincterotomia Endoscópica — ETE), para descompressão da via biliar principal, particularmente no contexto de colangite aguda, pancreatite em agravamento progressivo ou colestase progressiva. Esta atitude terapêutica impõe-se portanto, quer em termos absolutos, quando seja demonstrado por CPRE a existência de cálculos na via biliar principal, com ou sem encravamento na região ampular, quer em termos relativos para evitar recidiva da migração calculosa a curto prazo, no decurso de evolução dum episódio de pancreatite aguda^{11,14-18}.

A esfincterotomia endoscópica efectuada na fase precoce de PA, inicialmente receada, tem sido contudo realizada com resultados positivos, sem agravamento prognóstico, desde que efectuada por grupos experientes, conforme, foi inicial-

QUADRO 3—Índice Quantitativo Múltiplo (Estudo prospectivo)

	Sens.	Especif.	VPP	VPN
Estudo prospectivo 1981-1985	80%	81%	80%	81%
Estudo prospectivo de validade 1986-1987	89%	79%	80%	88%

Sens. — Sensibilidade
 Espec. — Especificidade
 VPP — Valor Predictivo Positivo
 VPN — Valor Predictivo Negativo

mente descrito por Safrany e Cotton em 1981¹⁷, e mais recentemente, por Neoptolemos e cols.¹⁴.

Persiste todavia a controvérsia relativa ao tempo de actuação cirúrgica, na pancreatite aguda litíase. Os resultados apresentados por Acosta¹⁹ e por Mercer²⁰, defensores de um tempo de actuação cirúrgica precoce, não têm sido corroborados por outros autores, existindo algum consenso na erradicação da litíase biliar, após a resolução do quadro clínico-laboratorial de PA, mas ainda durante o mesmo internamento, evitando-se deste modo o aparecimento de recidivas²¹⁻²⁴.

Em conclusão, podemos afirmar que a aplicação do IQM no diagnóstico precoce de litíase biliar na pancreatite aguda, apresenta utilidade considerável, sobretudo nos casos de insuficiente resolução diagnóstica por ultrassonografia, ou quando este exame complementar não é disponível. É assim possível, se indicado, prosseguir num maior número de casos uma abordagem diagnóstica mais intensiva por CPRE, permitindo ainda este método uma atitude terapêutica que, nalguns doentes, pode mesmo constituir tratamento definitivo, nomeadamente em doentes previamente colecistectomizados, doentes idosos ou com alto risco cirúrgico^{11,14,17}.

BIBLIOGRAFIA

- CÉSAR M., MARQUES A., DEUS J.R., CRAVO M., CORREIA J.P. — Pancreatite Aguda: quadro clínico e evolução. *Jornal Ciências Médicas* 1987; 151: 436-48.
- NEOPTOLEMOS J.P., HALL A.W., FINLAY D.F., BERRY J.M., CARR-LOCKE D.L., FOSSARD D.P. — The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984; 71: 230-3.
- EINSTEIN D.M., LAPIN S.A., RALLS P.W., HALLS J.M. — The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *AJR* 1984; 142: 725-8.
- McKAY A.J., IMRIE C.W., O'NEILL J., DUNCAN J.G. — Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis (?). *Br J Surg* 1982; 69: 369-72.
- DEUS J.R., CESAR M., MARQUES A., CRAVO M., CORREIA J.P. — Diagnóstico precoce de litíase biliar na pancreatite aguda. *Rev Gastroenterologia* 1987; 18: V: 61-7.
- GLAZER G., MURPHY F., CLAYDEN G.S., LAWRENCE R.G., CRAIG O. — Radionuclide biliary scanning in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 766-70.
- DELCHIER J.C., BENFREDJ P., PREAUX A.M., METREAU J.M., DHUMEAUX D. — The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis: a prospective evaluation. *Hepatology* 1986; 6: 118-22.
- BLAMEY S.L., OSBORNE D.H., GILMOUR W.H., O'NEILL J., CARTER D.C., IMRIE C.W. — The early identification of patients with gallstone associated pancreatitis using clinical and laboratorial factors only. *Ann Surg* 1983; 198: 574-8.
- McMAHON M.J., PICKFORD I.R. — Biochemical prediction of gallstones early in an attack of acute pancreatitis. *Lancet* 1979; 2: 541-3.
- VAN GOSSUM A., SEFERIAN V., RODZYNEK J.J., WETTENDORFF P., CREMER M., DELCOURT A. — Early detection of biliary pancreatitis. *Dig Dis Sc* 1984; 29: 97-101.
- NEOPTOLEMOS J.P., LONDON N., BAILEY I., SHAW D., CARR-LOCKE D.L., FOSSARD D.P., MOOSSA A.R. — The role of clinical and biochemical criteria and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the urgent diagnosis of common bile duct stones in acute pancreatitis. *Surgery* 1986; 100: 732-42.
- MOUIEL J. — Rôle de la millilithiase biliaire dans la pathogénie des pancreatites aiguës. *Nouv Press Med* 1982; 11: 1855-81.
- BELGHITI J., KLEINMAN P., CHARQUI D., PERNICINI T., BERNADES P., FÉKÉTÉ F. — Traitement précoce de la lithiase biliaire au cours des pancréatites biliaires. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 786-9.
- NEOPTOLEMOS J.P., LONDON N., SLATER N.D., CARR-LOCKE D.L., FOSSARD D.P., MOOSSA A.R. — A prospective study of ERCP and endoscopic sphincterotomy in the diagnosis and treatment of gallstone acute pancreatitis. *Arch Surg* 1986; 121: 697-702.
- SIEGEL J.H., TOWE P., MENIKEIM D. — Gallstone pancreatitis: pathogenesis and clinical forms — the emerging role of endoscopic management. *Am J Gast* 1986; 81: 774-8.
- FROST R., SOMERS S., STEVENSON G. — Acute biliary pancreatitis — the role of interventional radiology. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 4-7.
- SAFRANY L., COTTON P.B. — A preliminary report: urgent duodenoscopic sphincterotomy for acute gallstone pancreatitis. *Surgery* 1981; 89: 424-8.
- ROSSELAND A.R., SOLHANG J.H. — Early or delayed endoscopic papillotomy (EPT) in gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 199: 165-7.
- ACOSTA J.M., ROSSI R., GALLI O.M.R., PELLEGRINI C.A., SKINNER D.B. — Early surgery for acute gallstone pancreatitis: evaluation of a systematic approach. *Surgery* 1978; 83: 367-70.
- MERCER L.C., SALTZTEIN E.C., PEACOCK J.B., DOUGHERTY, S.H. — Early surgery for biliary pancreatitis. *Am J Surg* 1984; 148: 749-53.
- KELLY T.R. — Gallstone pancreatitis: the timing of surgery. *Surgery* 1980; 88: 345-50.
- OSBORNE D.H., IMRIE C.W., CARTER D.C. — Biliary surgery in the same admission for gallstone associated acute pancreatitis. *Br. J Surg* 1981; 68: 758-61.
- TONDELLI P., STUTZ K., HARDER F., SCHUPPISSER J.P., ALLGWER M. — Acute gallstone pancreatitis: best timing for biliary surgery 1982; 69: 709-10.
- STONE H.H., FABIAN T.C., DUNLOP W.E. — Gallstone pancreatitis: biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg* 1981; 194: 305-12.

Pedido de Separatas:

João R. Deus
Serviço de Medicina II
Hospital de Santa Maria
1699 Lisboa Codex