JOSÉ TEIXEIRA GOMES

PANCREAS

Um órgão único com duas partes

Porto 1992

JOSÉ MANUEL LOPES TEIXEIRA GOMES

PANCREAS:
UM ÓRGÃO ÚNICO COM DUAS PARTES

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", da Universidade do Porto

PORTO, 1992

Os nossos agradecimentos ao Conselho Directivo do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" pelo apoio e facilidades relativas à execução deste trabalho.

PANCREAS:
UM ÓRGÃO ÚNICO COM DUAS PARTES

Trabalho realizado no Laboratório de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", da Universidade do Porto.

Aos meus pais

À Roseli e aos nossos filhos, Marta, Susana e André

PREFÁCIO

Quando o Dr Pedro Roquete me sugeriu, em finais de 1977, que o substituisse como assistente de Anatomia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", aceitei com o intuito de rever a anatomia, de que tanta falta sentia para a prática da cirurgia que iniciava, ainda como Interno de Especialidade. Não imaginava então que estava a realizar um casamento entre dois importantes campos do conhecimento médico, repetindo, sem o saber, o início de carreira de cirurgiões que marcaram a vida da Universidade do Porto. Posso hoje dizer que a Anatomia e o Laboratório que o ICBAS lhe dedicou, me deram uma experiência fundamental para a minha vida de cirurgião.

O meu interesse pela Endocrinologia e pela cirurgia das suas afecções não podia deixar de se manifestar nas minhas inclinações de trabalho na Anatomia. Primeiro, nas dissecções cadavéricas e, logo, na escolha do tema para dissertação de Doutoramento. Após algumas hesitações e fruto de muitas e longas conversas com o Sr Professor Doutor Mário Marini de Abreu, a vascularização do pâncreas surgiu como uma possibilidade de trabalho, respeitando preferências de um e vindo ao encontro de anteriores projectos de outro.

Iniciei o trabalho na continuidade dos estudos da escola angiológica portuguesa, cuja experiência me foi transmitida pelo Sr Professor Doutor Marini de Abreu. Foram vários anos de trabalho só possível pela preciosa colaboração do Instituto de Medicina Legal do Porto, do seu Director, Professor Doutor Pinto da Costa, e de todo o pessoal do Laboratório de Anatomia Humana do ICBAS.

O pâncreas endócrino e os seus tumores sempre me fascinaram; o seu tratamento cirúrgico, enquanto campo particularmente diferenciado da cirurgia endócrina, apresentou-se-me como um objectivo essencial a atingir. A aquisição da experiência necessária para poder resolver estas situações clínicas não se mostrava fácil. É uma patologia rara e muitos são os interessados em tratá-la, ainda que, na maioria dos casos, seja apenas por uma curiosidade de momento. O estudo da vascularização pancreática constituiu uma das formas de obtenção da experiência de que necessitava. Atingi o meu primeiro objectivo: habituei-me a manusear a glândula e a conhecê-la nos seus mais íntimos pormenores.

Faltava-me ver a patologia e familiarizar-me com os pequenos segredos do seu tratamento. Contactei um centro estrangeiro conhecido pela sua experiência em Endocrinologia, a Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, em Londres, obtive o consentimento de estágio e candidatei-me a uma bolsa de estudos do British Council. Foi-me concedida sob o compromisso de, uma vez regressado a Portugal, desenvolver um centro onde os diversos problemas de cirurgia endócrina pudessem ser resolvidos.

Com este estágio em Londres realizei o segundo objectivo: obter alguma experiência clínica de manuseamento de tumores endócrinos. Atingidos estes dois passos essenciais na preparação para a cirurgia do pâncreas endócrino, faltava-me apenas trabalhar num hospital onde pudesse aplicar o

que tinha aprendido, já que o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, onde então me encontrava colocado, não podia preencher os quesitos mínimos para esse tipo de cirurgia. Concorri para o Hospital Geral de Santo António e pude finalmente reunir todos os meios e criar um sector de cirurgia endócrina no Departamento de Cirurgia, capaz de dar resposta a todos os problemas cirúrgicos da Endocrinologia.

Aconteceu assim que a Anatomia foi utilizada como instrumento para resolver problemas levantados pelas necessidades clínicas. Mas, à medida que o estudo da vascularização pancreática progredia, novos campos me foram sendo abertos e, em particular, o conhecimento da anatomia microscópica foi levantando problemas novos. As variações topográficas na microanatomia pancreática despertaram a minha curiosidade e levantaram problemas que me conduziram à abertura duma linha de investigação que tem vindo a ser desenvolvida no Laboratório de Anatomia do ICBAS.

Os progressos registados no trabalho da equipa do Departamento de Transplantes de Órgãos do HGSA, dirigido pelo Dr Mário Caetano Pereira, e os seus projectos de alargar a sua actividade ao transplante de pâncreas, fizeram-me considerar esta modalidade de transplante como um campo de actividade clínica onde gostaria de trabalhar e que, com muita propriedade, passei a considerar como a cúpula da actividade de um cirurgião endócrino. Por isso, solicitei a minha admissão na equipa de transplante do Hospital, que foi aceite. O transplante de pâncreas para tratamento da diabetes passou a ser então o objectivo seguinte do meu trabalho e permanece como o meu principal campo de interesse.

No decorrer deste processo, saltando da clínica para a anatomia e desta para a primeira, algumas pessoas merecem um destaque muito especial. O Sr Professor Mário Marini de Abreu pela orientação do meu trabalho, pelo encorajamento contínuo que me foi transmitindo, pela infinita paciência demonstrada na revisão, várias vezes repetida, deste trabalho; o Dr António Sousa Pereira, meu companheiro de muitas horas de trabalho, a minha consciência crítica que me poupou a muitos erros e que me ensinou muito das técnicas anatómicas; o Sr Professor Nuno Grande que, nas intervensões que teve em todo o longo processo de elaboração desta minha dissertação, me prestou uma ajuda fundamental; a Professora Amélia Tavares que me orientou no trabalho de morfometria; a minha companheira de trabalho no Hospital de Santo António, a Drª Maria João Arriscado que muitas horas de trabalho fez por mim, no Hospital, para que pudesse realizar algumas das tarefas que permitiram esta tese.

A estes e a todos os amigos que me ajudaram, o meu obrigado.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 13
1.1 O PÂNCREAS COMO UM ÓRGÃO ÚNICO 15
1.2 O PÂNCREAS COM DUAS PARTES 24
2. MATERIAL 31
3. MÉTODOS 35
4. RESULTADOS 53
4.1 MACROANATOMIA. 53
4.1.1 Vascularização Arterial 54
Ramos do Tronco Celíaco 54
Ramos da Artéria Mesentérica Superior 69
Arcadas Arteriais 77
Territórios Vasculares 81
4.1.2 Vascularização Venosa 85
4.1.3 Distribuição dos Canais Excretores 88
4.2 MICROANATOMIA 92
4.2.1 Arquitectura do Lóbulo Pancreático 92
4.2.2 Microvascularização do Lóbulo Pancreático 96
4.2.3 Microanatomia dos Ilhéus de Langerhans 109
Estrutura Histológica dos Ilhéus 109
Número, Forma e Dimensões dos Ilhéus 115
5. DISCUSSÃO 120
5.1 O PÂNCREAS COM DUAS PARTES 121
5.1.1 Vascularização Arterial 121
5.1.2 Vascularização Venosa 133
5.1.3 Distribuição dos Canais Excretores 137
5.1.4 Microanatomia dos Ilhéus de Langerhans 141
5.2 O PÂNCREAS COMO UM ÓRGÃO ÚNICO 148
5.2.1 Eixo Insulo-acinoso 149
5.2.3 Eixo insulo-ductal 155
5.3 ANATOMO-FISIOLOGIA DO ILHÉU DE LANGERHANS . . 157
5.4 PROBLEMAS ANATÓMICOS DOS TRANSPLANTES PANCREÁTICOS 163
6. CONCLUSÕES 169
7. SUMÁRIO 171
8. BIBLIOGRAFIA 175

1. INTRODUÇÃO

O pâncreas sempre foi considerado um órgão enigmático, que realiza múltiplas e complexas funções. O conhecimento da sua anatomia e fisiologia foi, e continua a ser ainda hoje, um processo lento e difícil.

Conhecido desde a Antiguidade Grega, o pâncreas foi descrito pela primeira vez, no ano 300 AC, por Herófilo de Calcedónia e, em 100 DC, o cirurgião romano Rufus de Éfeso atribuiu-lhe nome, a partir do grego παn = todo e kreαs = carne (Busnardo, 1983).

Já no século VI, Vesálio (1514-1564), da Universidade de Lovaina, estudou-o mais pormenorizadamente, sobretudo nas suas relações vasculares, mas foi a Wirsung (1642-?) que se ficou a dever a primeira descrição anatómica detalhada do órgão. Foi ainda este anatomista que relacionou o pâncreas com a função digestiva e teria sido sua a descrição do canal, hoje conhecido pelo seu nome. Giovani Domenico Santorini (1681-1737), discípulo de Malpighi, descreveu em pormenor o sistema canalicular excretor pancreático (Busnardo, 1983).

Em meados do século XVII, o anatomista alemão Regnier De Graaf (1641-1673)) relacionou o pâncreas com a digestão e demonstrou o verdadeiro significado funcional do canal pancreático, iniciando o estudo em termos científicos do pâncreas exócrino.

Com o esclarecimento da função da lipase pancreática, Claude Bernard (1859) iniciou o estudo funcional do pâncreas exócrino. Com os seus trabalhos e após a descoberta da tripsina (Khüne, 1882), ficou compreendido o papel do estômago como iniciador e preparador da digestão e o do pâncreas como grande efector da acção digestiva sobre as proteínas, os lipídeos e os glucídeos. À escola russa de Pavlov ficaram a dever-se os primeiros estudos sobre o controle nervoso e endócrino da secreção exócrina pancreática. Em 1902, Bayliss e Starling descobrem a secretina e esclarecem a sua função estimuladora do pâncreas. Ficou assim esta glândula perfeitamente identificada com a digestão e tornaram-se claras as relações entre a fisiologia e a histologia do tecido acinoso.

Já no que se refere ao conhecimento da função endócrina do pâncreas, o processo foi muito mais moroso e complexo.

A diabetes era desde há muito conhecida, mas as suas causas totalmente ignoradas. Em 1673, Brunner, anatomista suiço, professor da Universidade de Heidelberg, fazendo as primeiras pancreatectomias em cães, descreveu o quadro clínico daí resultante, mas não o relacionou com a diabetes. Em 1869, Paul Langerhans (1847-1888), na sua dissertação de doutoramento, descreveu os ilhéus que hoje têm o seu nome, mas também nada adiantou sobre o seu significado funcional. Foram os fisiologistas Minkovski e Von Mering (1889) os primeiros a produzir prova experimental da função endócrina do pâncreas, demonstrando que os cães pancreatectomizados se tornavam diabéti-

cos. Em 1896, Laguèsse sugeriu que os ilhéus celulares do pâncreas, que propôs chamarem-se de Langerhans, seriam os locais envolvidos no mecanismo fisiopatológico da diabetes *mellitus*. Lentamente, ao longo dos primeiros anos do presente século, as pesquizas foram-se sucedendo e clarificando a função endócrina dos ilhéus.

A publicação, em 1922, dos resultados das experiências de Banting e Best sobre a preparação de extractos pancreáticos e o seu efeito na reversão do estado diabético em cães pancreatectomizados, deu início à terapêutica moderna da diabetes. A insulina, assim designada antes mesmo de ter sido identificada como hormona isolada, passou prontamente a ser utilizada no tratamento de doentes diabéticos com resultados espectaculares.

Descobertas e compreendidas, no essencial, as duas funções do pâncreas - exócrina e endócrina - foi durante muitos anos assumido que o pâncreas, enquanto órgão anatómico, encerrava em si os dois sistemas fisiológicos distintos, localizados em estruturas histológicas separadas: a função exócrina no tecido acinoso pancreático e a função endócrina nos ilhéus de Langerhans. Estes dois tecidos coexistiriam no mesmo órgão, como que por acaso, como resultado de dois parênquimas diferentes que se desenvolveram, reuniram e concentraram na mesma glândula.

Esta duplicidade histológica e funcional parecia vir corroborar a teoria de Pearse (1972), a teoria APUD ("Amine Precursor Uptake and Deamination"), que atribuía às células do pâncreas endócrino uma origem embriológica diferente da das células do pâncreas exócrino. Para aquele Autor, as células dos ilhéus de Langerhans teriam origem nas cristas neuroectodérmicas, enquanto que o tecido acinoso teria origem endodérmica.

Por outro lado, o pâncreas era, e em grande medida continua ainda a ser, olhado como um órgão anatómico único, contínuo e "compacto". Até ao presente, não deram qualquer resultado as múltiplas tentativas para nele encontrar segmentos, dada a grande variabilidade da distribuição dos seus elementos anatómicos.

Nesta conjuntura, levantam-se duas questões:

- A 1ª consiste em saber se é correcto, sob os pontos de vista anatómico e funcional, separar pâncreas endócrino do exócrino;

- A 2ª questão traduz-se numa interrogação que, com crescente frequência, vem sendo formulada e que consiste em saber se o pâncreas é um órgão homogéneo, ou se apresenta partes de diferente estrutura, com diferente resposta aos estímulos.

Abordamos a primeira questão, embora esteja no essencial resolvida, porque o substrato anatómico desta unidade funcional dos tecidos endócrino e exócrino não é ainda de todo conhecido.

O segundo problema, é ainda actual, permanece aberto e constitui o objectivo central da nossa investigação.

1.1 O PÂNCREAS COMO UM SÓ ÓRGÃO

À medida que, ao longo dos últimos 100 anos, os estudos anatómicos, histológicos e embriológicos se foram aprofundando, foi-se acumulando evidência demonstrativa de que a coexistência das duas funções, endócrina e exócrina, no mesmo órgão, não era casual e numerosas correlações entre os tecidos insular e acinoso foram sendo apresentadas.

Em 1882, Kühne e Lea, injectando substâncias coradas pelas artérias pancreáticas, verificaram o preenchimento precoce de novelos vasculares correspondentes aos ilhéus de Langerhans e notaram que deles saíam numerosos e delgados vasos, irradiando para penetrarem no tecido acinoso. Em 1897, Renaut descreveu pormenorizadamente estes novelos vasculares como contendo numerosas anastomoses e formando dilatações fusiformes laterais. Laguèsse, em 1900, descreveu os vasos que estabelecem a comunicação entre os novelos insulares e a rede capilar dos ácinos envolventes como vénulas eferentes.

Wharton, em 1932, confirmou que o sangue arterial que chega ao pâncreas começa por irrigar os ilhéus de Langerhans para depois se distribuir pelo tecido acinoso adjacente; por outro lado afirmou que, injectando as veias, os ilhéus não apareciam preenchidos e que os espaços que lhes correspondiam se mostravam brancos. Esta aparente ausência de conexão entre os ilhéus e as veias, apontando para um sentido da corrente sanguínea ilhéus-ácinos-veias foi interpretada como constituindo o substrato anatómico de uma relação fisiológica entre o pâncreas endócrino e o exócrino.

Thiel, em 1954, estudando mais em pormenor esta correlação, introduziu a noção de sistema portal insulo-acinoso, porque o sangue passa primeiro pela rede capilar do ilhéu e, em seguida, pela rede capilar dos ácinos, estando as duas redes unidas pelas vénulas eferentes dos ilhéus. Fujita, em 1973 (a), ilustrou a morfologia desta ligação ilhéus-ácinos e criou o conceito de eixo insulo-acinoso. Verificou ainda que os extractos pancreáticos estimulam o pâncreas de Cão aumentando o volume de secreção produzida e, de certo modo, produzindo uma secreção mais rica em enzimas. Fraser, em 1979, mostrou a existência deste eixo insulo-acinoso em coelhos, *in vivo*.

A unidade anatómica do pâncreas, de um órgão contendo dois tecidos estruturalmente ligados pela sua vascularização, ficou assim perfeitamente estabelecida.

Estudos fisiológicos posteriores vieram consubstanciar esta ligação. Desde há muitos anos que havia sido descrito pelos morfologistas, como Jarotzky (1899), um halo, visível em microscopia óptica (Fig 1), à volta de muitos ilhéus e que logo foi atribuido a eventual influência da secreção endócrina sobre a secreção exócrina. As células dos ácinos peri-insulares têm núcleos maiores e mais grânulos de zimogéneo. Na insuficiência cardíaca congestiva, o parênquima exócrino pancreático sofre degenerescência por deficiente oxigenação, excepto a porção que se distribui em volta dos ilhéus de Langerhans (Polanco,1966).

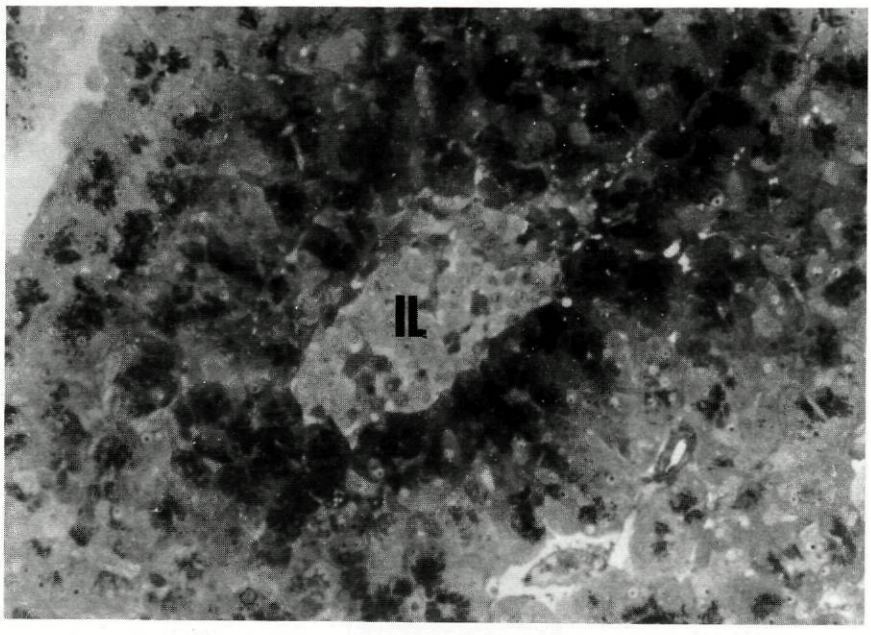


Figura 1. Ilhéu de Langerhans (IL) rodeado por ácinos glandulares mais ricos em grãos de zimogéneo formando o efeito de halo peri-insular. *Área ventral do pâncreas de Cão. Corte semi-fino corado com azul de toluidina e Azur A. x10.*

Alguns investigadores como Henderson (1981) e Lankisch (1982) verificaram que o pâncreas dos diabéticos insulino-dependentes é mais pequeno e tem menor capacidade secretória. Malaisse-Lagae, em 1975, mostrou que o efluxo sanguíneo dos ilhéus de Langerhans tinha efeito trófico na síntese da amilase e que as áreas do pâncreas exócrino apresentavam diferente composição, conforme se considerasse ácinos peri-insulares ou tele-insulares. Nos primeiros, os grânulos de amilase são mais abundantes e a composição em hidrolases pancreáticas é diferente. Mais recentemente, verificou-se que a insulina exerce sobre o pâncreas exócrino uma dupla acção: uma directa, na célula acinosa, estimulando a síntese proteica e facilitando a utilização de glicose e outra indirecta, potenciando a acção da colecistoquinina, estimuladora da produção de zimogéneo (Saito, 1980, Goldfine, 1983).

Estava assim destruida a clivagem entre função e tecido endócrino, por um lado, e função e tecido exócrino, por outro.

Os estudos de histogénese vieram confirmar esta mesma unicidade, provando que os tecidos exócrino e endócrino pancreático têm a mesma origem (Patten, 1948, Laitio, 1974, Pictet, 1976). Este último Autor retirou a ectoderme, camada de origem da crista neural, a embriões de ratos, antes do estadio de quatro somitos. O conjunto da endoderme e da mesoderme foram incubados e, 11 dias depois, apresentavam uma glândula pancreática de normal desenvolvimento para esse tempo de evolução, com células ß produtoras de insulina, identificáveis por imunocitoquímica. Ficava assim afastada a hipótese defendida por Pearse (1972) da origem neuroectodérmica das células insulares.

Mas a polémica não foi, contudo, encerrada com o estabelecimento da origem endodérmica das células insulares pancreáticas. Para Pictet, ambos os tecidos que constituem o pâncreas derivam de um só tipo de células, provenientes da mucosa do intestino primitivo. Seria um precursor comum geral, que daria origem às células dos canais pancreáticos e às insulares. Dos canais derivariam,

mais tarde, as células acinosas.

Para Laidlaw (1938), as células do gomo do duodeno primitivo que dá origem ao pâncreas crescem para formar uma complexa rede de canais, que constitui o pâncreas na sua forma mais primitiva. Dessas células dos canais pancreáticos diferenciar-se-iam duas linhas celulares: uma a que chamou "nesidioblastos", que daria origem às células endócrinas pancreáticas (percursor comum insular); a outra originando, mais tarde, os ácinos glandulares.

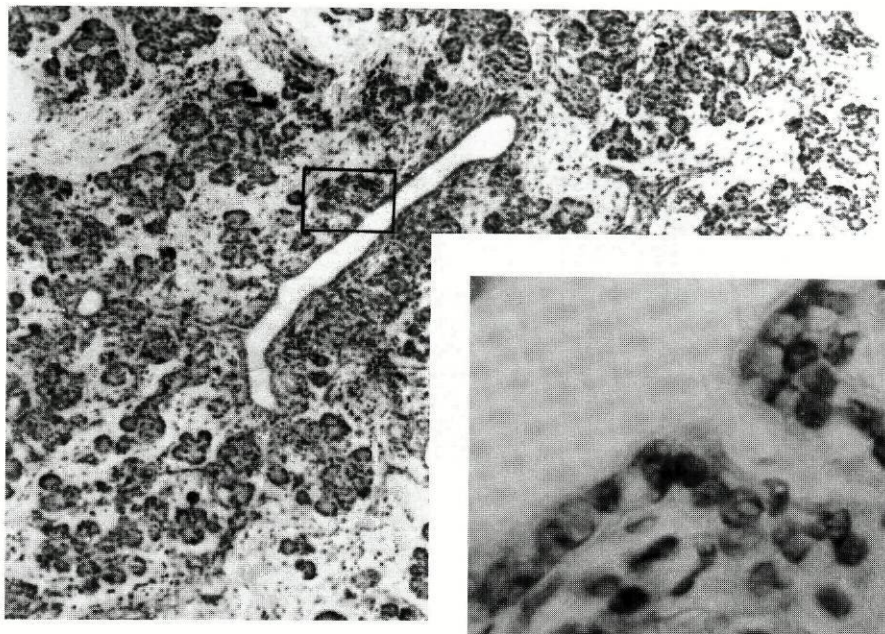
O estado actual do conhecimento nesta matéria parece dar razão a este Autor. As nossas próprias observações vão nesse sentido quer pela verificação do pâncreas fetal em desenvolvimento, como gomos e cordões a partir dos canais primitivos (Fig 2), quer pela constatação de que os ilhéus de Langerhans guardam sempre uma relação com os canais excretores (Fig 3).

Estudos embriológicos posteriores vieram confirmar estes dados. O pâncreas começa a formar-se a partir do intestino primitivo pela 3ª semana (Liu, 1962). Até ao 3º mês, mantém-se como uma rede de canais multiramificados, formados por um epitélio de uma só camada de células cubóides e de citoplasma claro e o seu lume contacta com o tubo digestivo primitivo. Pela 12ª semana, as células insulares começam a aparecer na periferia dos canais excretores primitivos e o seu desenvolvimento verifica-se em três fases bem distintas (Hahn von Dorsche, 1988).

Na 1ª fase, entre a 12ª e a 16ª semanas, as células insulares aparecem como pequenos gomos contíguos com o sistema canalicular. No feto humano, as primeiras a aparecer são as células produtoras de polipeptídeo pancreático. Podem ser detectadas, desde a 10ª semana, por métodos imunohistoquímicos, na parte inferior da cabeça do pâncreas e na parede do canal de Wirsung (Dubois, 1975). A vascularização destes gomos começa a aparecer pela 15ª semana (Fig 4). Estes pequenos ninhos de células, ao crescerem, tornam-se mais independentes dos canalículos, mas sempre a eles ligados porque envoltos pela mesma membrana basal. Os capilares crescem e penetram "no interior" dos ilhéus (Chilvers, 1983). Na 2ª fase, que decorre entre a 17ª e a 20ª semanas, verifica-se o crescimento destes ninhos de células que se tornam mais independentes dos canalículos. Estes aglomerados celulares, essencialmente constituídos por células ß, vão ser envolvidos, numa 3ª fase, por cordões de células não ß, predominantemente células α. Na 3ª fase, o manto externo (não ß) funde-se com o núcleo central (ß) do ilhéu e interpenetram-se as duas partes. Na espécie humana, a diferenciação celular é mais precoce no tecido endócrino do que no exócrino (Conklin, 1962); ilhéus vizinhos fundem-se e originam ilhéus grandes, divididos por septos delgados de escasso tecido conjuntivo, resultantes dessa fusão (Orci, 1981). Numerosas células endócrinas (cerca de 10%) podem ser encontradas fora dos ilhéus, por deficiente migração.

De qualquer modo, independentemente dos pormenores da histogénese, importa-nos sublinhar que as células endócrinas e exócrinas têm a mesma origem endodérmica. Também no pâncreas adulto se encontra evidência a favor de uma histogénese comum, a saber:

- as células ß em desenvolvimento, em fase indiferenciada, mantêm um cílio como as restantes células do pâncreas exócrino (Cadete-Leite, 1973 b);



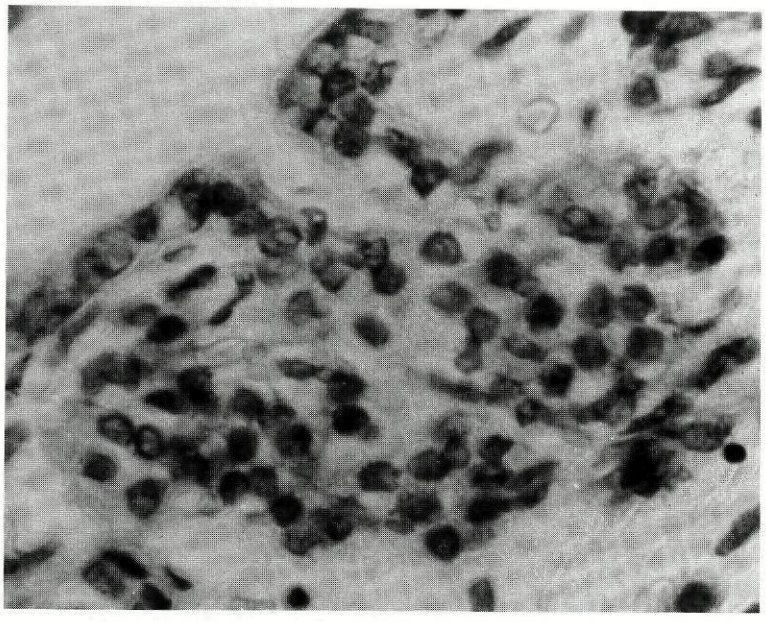


Figura 2. **A**. Pâncreas embrionário. Ao centro, um canal excretor primitivo e os gomos que dão origem aos tecidos endócrino e exócrino. **B**. maior ampliação da área indicada em A. *Pâncreas humano. Embrião de 4 cm, 12 semanas. Cortes de parafina. HE. A x10 e B x100.*

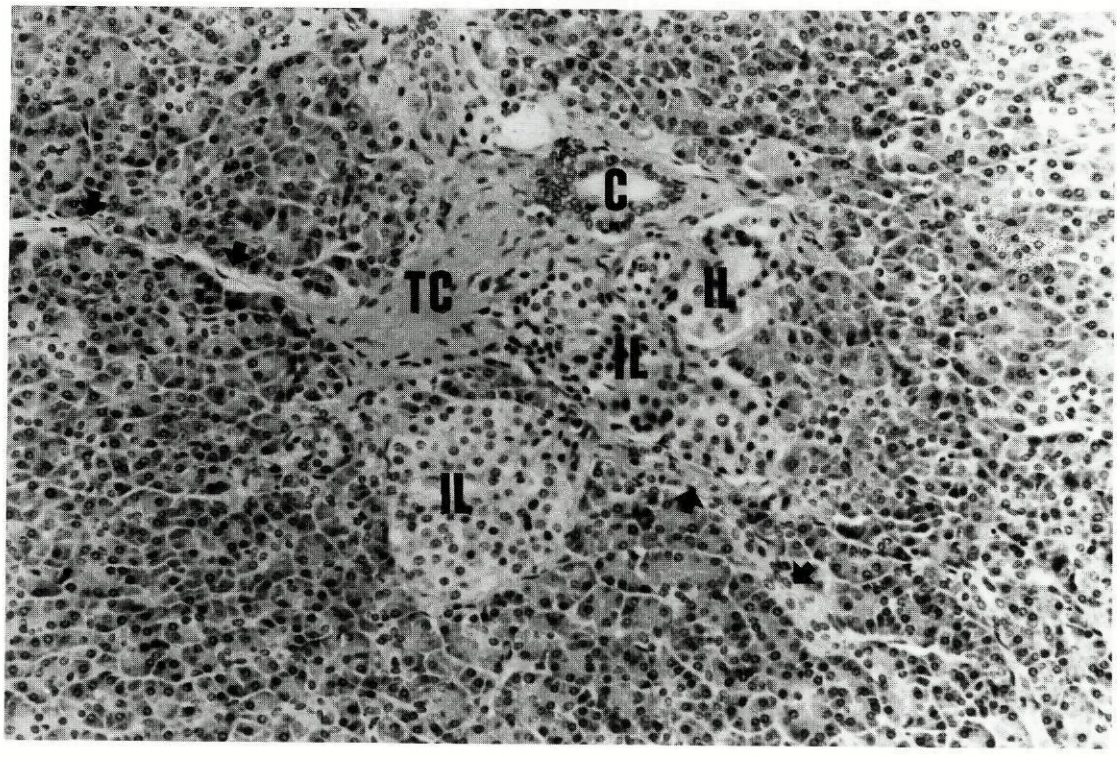


Figura 3. Grupo de ilhéus de Langerhans (IL) na vizinhança de um canal excretor pancreático (C) contido no tecido conjuntivo (TC) de um septo interlobular. *Pâncreas de Cão. Área dorsal. Cortes de 5 µm. HE. x20.*

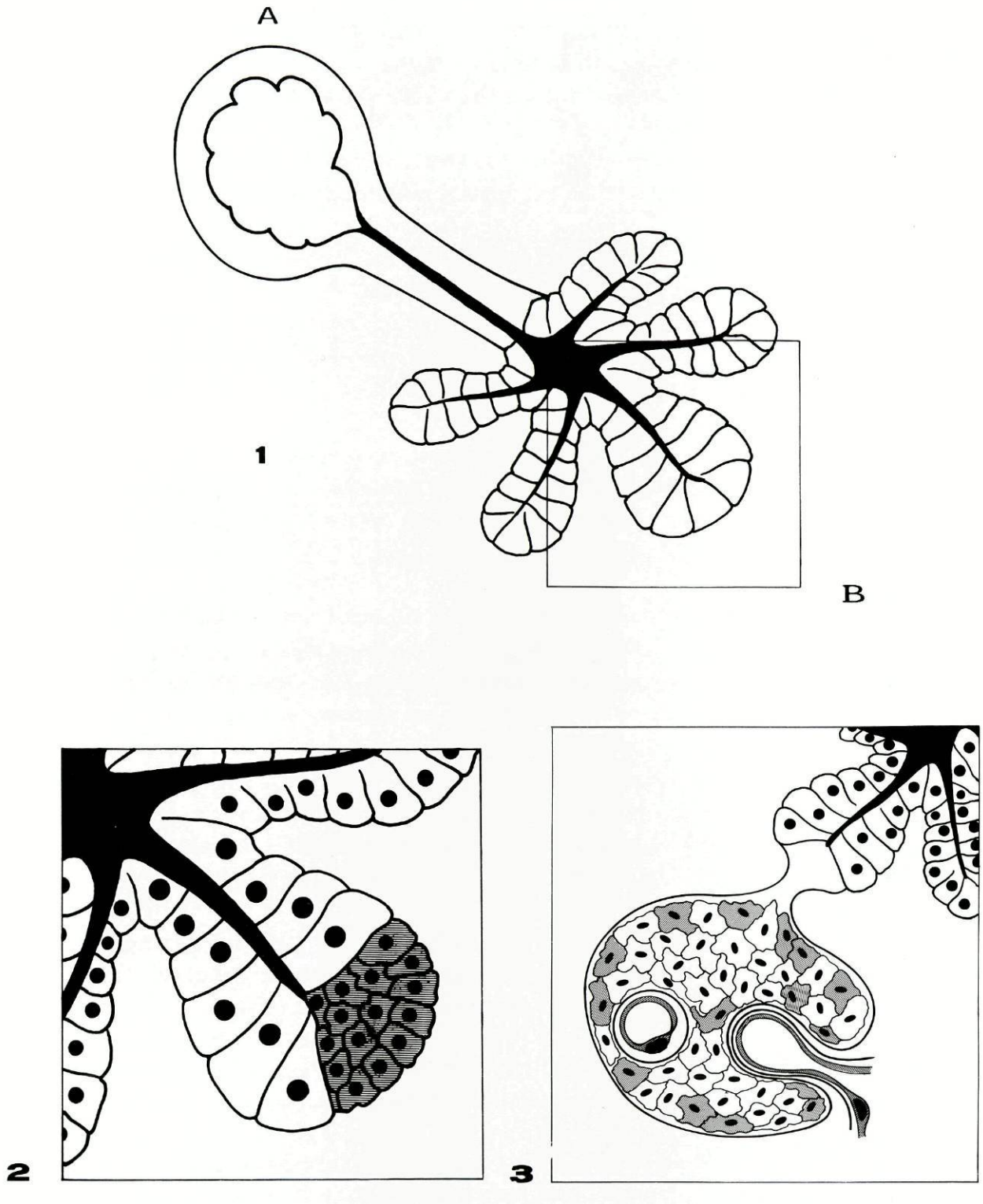


Figura 4. Desenvolvimento histogénico. 1. De um canal excretor primitivo (**A**), forma-se uma rede de canais (**B**) e 2. entre as suas células surgem ninhos de células insulares, que 3. são depois "penetrados" pelos capilares. (Representação esquemática. Desenhos elaborados a partir da descrição de Hahn von Dorsche e adaptados de Pictet).

- foram encontradas no pâncreas células percursoras comuns aos dois grandes tipos celulares (as células intermédias ou ácino-insulares de Kobayashi (1969);
- foi recentemente relatada a ocorrência de tumores pancreáticos mistos com células canaliculares e células insulares (Nonomura, 1989);
- os ilhéus de Langerhans estão sempre ligados a canais excretores pancreáticos, conforme nós próprios tivemos oportunidade de verificar, em cortes histológicos seriados (Fig 3).

O estudo filogenético do pâncreas foi outra das áreas que contribuiu de forma decisiva para a compreensão deste órgão na sua unidade anátomo-funcional.

Nos Invertebrados, não existe pâncreas endócrino nem exócrino; não há ilhéus. Há apenas células produtoras de insulina, dispersas na parede intestinal.

Nos Hemicordados (exemplo: Género *Balanoglossus*) encontra-se já uma área do intestino em que se concentram as células produtoras de insulina e, adjacente a esta área, em posição caudal, células produtoras de glucagon. O pâncreas exócrino está ainda incluído no fígado, constituindo o hepato-pâncreas.

Nos Cordados, o pâncreas exócrino diferencia-se enquanto órgão. Nos Ciclóstomos, como por exemplo a lampreia (*Petromyzon marinus*), acentua-se a tendência para a concentração das células produtoras de insulina numa área restrita da parede do intestino. É o 1º sistema insular dos Vertebrados (Girod, 1980). Este sistema insular é constituído por folículos, formados apenas por células produtoras de insulina. Células produtoras de glucagon e de gastrina encontram-se dispersas na mucosa do tubo digestivo. Os ilhéus são ainda primitivos.

Os Ciclóstomos constituem, pois, o marco de separação entre as espécies com células produtoras de peptídeos pancreáticos dispersas e as espécies com tais células concentradas.

Na super-classe dos Peixes, o sistema insular encontra-se já perfeitamente organizado em grupos celulares. Na classe dos Condrícteos, os ilhéus estão organizados em grupos celulares em volta de um túbulo rudimentar e localizam-se junto aos canais pancreáticos, em vez de dispersos pelo tecido exócrino. Já contêm células ß, α e δ. Na classe dos Osteícteos, o pâncreas vai-se aproximando progressivamente da organização observada nos Mamíferos (Fig 5). Na maior parte das espécies, encontram-se dois tipos de ilhéus: os principais, também chamados corpos de Brockman, que são grandes grupos celulares endócrinos que, em número de 1 a 4, se encontram junto da via biliar e são constituídos por células α, ß e δ; e os restantes ilhéus, mais pequenos, contêm os mesmos tipos celulares, mas encontram-se dispersos pelo resto do pâncreas. Nos peixes da super-ordem dos Holósteos, desaparecem os corpos de Brockman e os ilhéus já se encontram dispersos no pâncreas, de forma idêntica à dos Mamíferos. A dispersão dos ilhéus é o passo para o início do pâncreas como um sistema integrado endócrino-exócrino, como vemos nos Mamíferos (Girod, 1980).

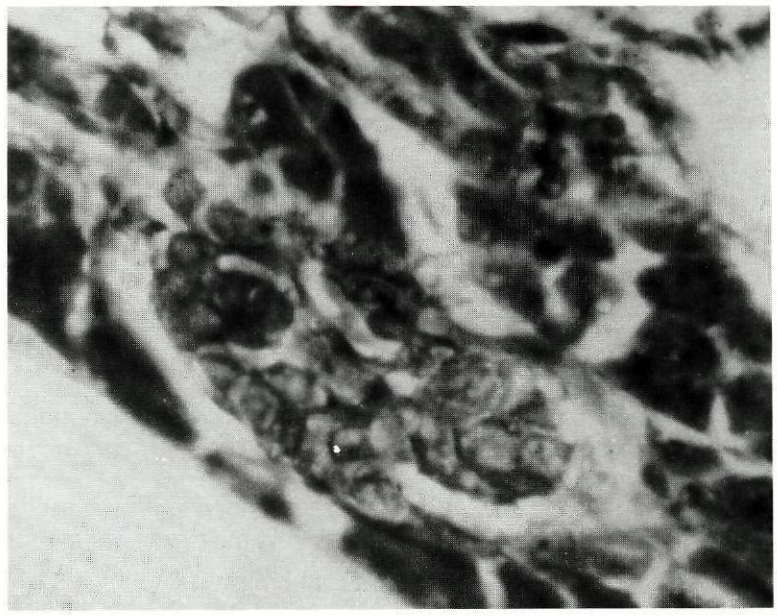


Figura 5. Ilhéu de Langerhans de pâncreas de truta arco íris "Salmo Gardneri". *Cortes de 6 µm. Azan Gomori. x20. (Gentilmente cedida por Dr António Afonso - Anatomia - Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar").*

Na classe dos Anfíbios, o pâncreas já está dividido em duas partes: uma junto ao duodeno e às vias biliares e a outra junto ao baço. É já o pâncreas dorsal e o ventral. Em ambas as partes se encontram ilhéus mas, na porção esplénica ou dorsal, são mais volumosos e mais numerosos. Os ilhéus nos Anfíbios da ordem dos Anuros apresentam já as suas células geograficamente separadas, ocupando as células ß uma posição central e as células α e δ uma posição periférica. Os ilhéus desenvolvem-se e organizam-se dentro de si próprios (Williams, 1985).

Na classe dos Répteis, o pâncreas apresenta-se como um órgão compacto com ilhéus tanto maiores quanto mais próximos do baço se localizam, havendo algumas espécies em que se podem encontrar no próprio baço (Hellerstrom, 1966). Alguns são tão volumosos que se assemelham aos corpos de Brockman dos Peixes. Os ilhéus nos Répteis são muito mais ricos em células δ e α (50 a 70%) do que em células ß.

Na classe das Aves, grandes variações se encontram na organização do pâncreas. No galo doméstico (*Gallus gallus*), descrevem-se dois tipos de ilhéus: claros e escuros. Os primeiros, mais pequenos, são mais ricos em células produtoras de insulina e os segundos, maiores, têm células ß e α, embora mais destas últimas, produtoras de glucagon.

Nas espécies da classe dos Mamíferos, o mesmo tipo de pâncreas pode ser em todos observado. Uma glândula com um aspecto único, contendo um órgão endócrino pluricelular disperso no seio de uma glândula exócrina (Girod, 1980).

Observando retrospectivamente a evolução do órgão, verificamos que, de células dispersas na parede do intestino, se passa para agregados de células endócrinas, enquanto ainda se não formou o pâncreas exócrino; este surge nos Peixes e as células endócrinas juntam-se-lhe e voltam a

dispersar-se no seu seio, à medida que entre si se vão organizando e dispondo de formas diversas, variando com as espécies (Henderson, 1969).

O pâncreas como unidade anatómica, embriológica e funcional é uma realidade (Henderson, 1981). Os ilhéus de Langerhans não se encontram no meio do tecido glandular exócrino por acaso, mas sim de forma a permitir uma resposta concertada e integrada do pâncreas como órgão único.

Muitos aspectos desta unidade - orgânica e funcional - têm sido estudados e, ultimamente, a microscopia electrónica tem revelado pormenores muito significativos da aparente fronteira entre os dois tecidos (Orci, 1981). Apesar disso, muita confusão persiste ainda relativamente à forma como a circulação do sangue se processa e participa como transportador de informação entre os dois parênquimas. É curioso constatar que é precisamente no estudo da microcirculação do pâncreas, aquele que deu a chave para a compreensão do órgão como uma unidade, que residem a maior parte das dúvidas. Numa vertente deste estudo, revemos esta questão, procurando contribuir para um melhor conhecimento da anatomia vascular do pâncreas.

A forma como o sangue arterial se distribui nos lóbulos pancreáticos foi alvo de acesa controvérsia. Para Wharton (1932) e Fujita (1973 a), as arteríolas aferentes trariam sangue apenas para os ilhéus; não haveria ramos arteriais a distribuir-se nos ácinos. Seria um sistema vascular em série, exclusivo, e todo o sangue realizaria o circuito do eixo insulo-acinoso (Fig 6 A). Para Bunnag (1963), a vascularização seria em paralelo e os sistemas vasculares dos ilhéus e dos ácinos seriam totalmente independentes (Fig 6 B). Haveria vasos arteriais para os ilhéus e para os ácinos, mas o sangue saído dos primeiros iria directamente para as veias sem passar pelo parênquima acinoso. Henderson (1978) e Thiel (1954), defendem um sistema misto em que o sangue se distribui pelos ilhéus e pelos ácinos (sistema em paralelo parcial), mas com sangue passando dos ilhéus para os ácinos (sistema em série); estes Autores não previam, contudo, a existência de veias drenando dos ilhéus para as veias interlobulares (Fig 6 C).

Uma distribuição mista (série e paralelo), foi também verificada por Weaver (1989 b), Fraser (1979) e Lifson (1980). Este autor, injectando micro-esferas na circulação arterial pancreática de coelhos, concluiu que apenas 11-23 % do sangue que chega ao pâncreas se distribui nos ilhéus e os restantes 77-89 % nos ácinos; todavia, se a massa insular apenas corresponde a 1.5 % do volume total do órgão, conclui-se que, em termos relativos, os ilhéus recebem uma maior parcela do sangue arterial que chega ao lóbulo (8 a 20 vezes mais) (Fig 6 D).

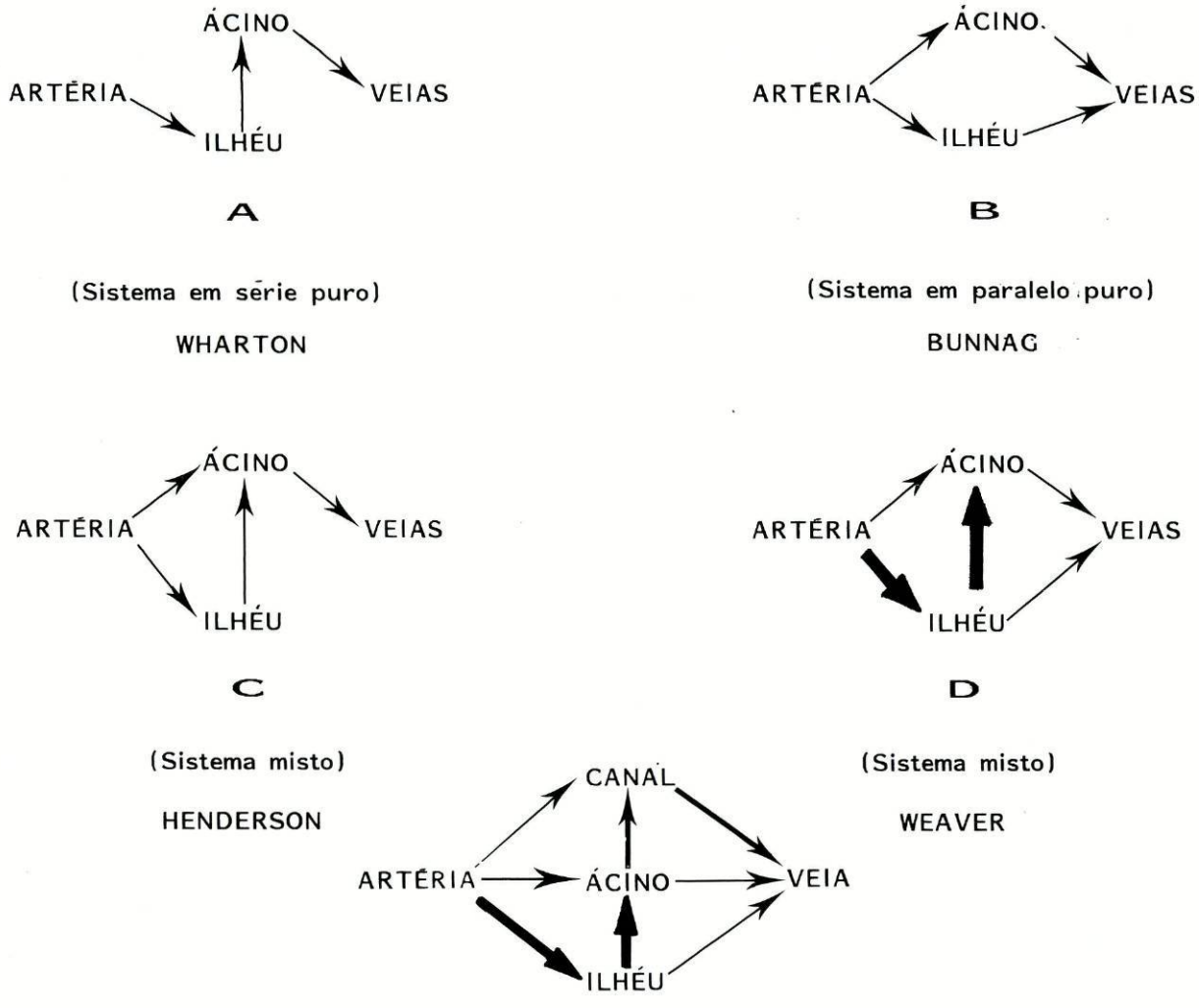


Figura 6. Esquemas representando a forma como o sangue arterial se distribui nos lóbulos pancreáticos. Ao centro, o esquema da nossa proposta.

Neste trabalho, estudámos a distribuição vascular pancreática, observando mais em detalhe os aspectos comprovativos deste tipo de duplo sistema, em paralelo e em série.

Já desde os trabalhos de Thiel (1954), que é conhecida a distribuição de ricos plexos vasculares em volta dos canais excretores pancreáticos. Por fora da mucosa, na espessura da parede do canal, distribuem-se inúmeros vasos arteriais e venosos. As veias assumem uma acentuada preponderância, revestindo toda a periferia do canal e formando à sua volta um intrincado plexo vascular. Este arranjo anatómico tão peculiar, extensivo de resto às vias biliares extra-hepáticas (Kardon, 1980), tem sido interpretado como sendo o suporte anatómico de uma rede portal acino-ductal (Ohtani, 1984).

Durante anos, o estudo da constituição anatómica da rede vascular peri-canalar não teve continuação. Em observações recentes, o carácter exclusivamente venoso deste plexo foi negado (Weaver, 1989 b), pelo que foi nosso objectivo estudá-lo mais em pormenor e acrescentar dados morfológicos da existência de um sistema portal acino-ductal, outra vertente da integração anátomo-funcional do pâncreas.

1.2 O PÂNCREAS COM DUAS PARTES

Ao mesmo tempo que as fronteiras entre os tecidos endócrino e exócrino se esbatiam e ia desaparecendo a clivagem que entre os dois tecidos era uso fazer, uma outra clivagem no pâncreas se foi tornando patente a separação entre o pâncreas de origem ventral e o de origem dorsal.

Inicialmente considerada como uma simples peculiaridade do desenvolvimento embriológico, esta distinção entre pâncreas ventral e dorsal foi ganhando significado à medida que foram sendo encontradas diferenças de constituição entre as duas partes. Assim:

- Primeiramente, foi a verificação da frequência relativamente elevada de não fusão interna dos canais excretores pancreáticos, o *pancreas divisum* (Opie, 1903). Britt (1983) verificou a sua ocorrência em cerca de 4 e 9 %, respectivamente, em séries de colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (CPRE) e de autópsias. Se a grande maioria dos indivíduos que apresentam esta situação não refere quaisquer queixas com ela relacionadas (Warshaw, 1983), há contudo um número apreciável em que se verificou uma maior incidência de pancreatite (Cotton, 1977), pelo que a possibilidade da sua ocorrência deve estar presente em todos os casos de pancreatite sem causa aparente. O *pancreas divisum* tem vindo a assumir significado clínico cada vez maior;

- Em segundo lugar, foi a observação de Bencosme (1955) que os ilhéus de Langerhans na área do pâncreas com origem no esboço ventral, a área do *processus uncinatus*, têm uma composição histológica distinta dos ilhéus da área de origem dorsal, conferindo a estes ilhéus um comportamento diferente: menor libertação de insulina em resposta à hiperglicemia; a esta observação de Bencosme acrescentam-se os resultados alcançados por Baetens (1979) que verificou que os ilhéus ricos em polipeptídeo pancreático e pobres em glucagon, correspondem ao pâncreas ventral, e que os ilhéus ricos em glucagon e pobres em PP se encontram na área do pâncreas drenado pelo canal ventral;

- Em terceiro lugar, foi o estudo da distribuição anatómica dos tumores originários nas células endócrinas dos ilhéus de Langerhans, que veio confirmar a geografia insular experimentalmente verificada (Howard, 1990). Os vários tipos de tumores endócrinos do pâncreas teriam origem nas células respectivas: os insulinomas nas células ß; os glucagonomas nas células α; os "PPomas" ou tumores produtores de polipeptídeo pancreático nas células P; os somatostatinomas nas células δ; e os gastrinomas nas células G, habitualmente não presentes no pâncreas adulto normal. Para outros

autores, estes tumores teriam origem no precursor comum que permaneceria ao longo dos canais. Se assim fosse, a distribuição dos tumores seria "à sorte", mais ou menos homogénea. Na verdade, verifica-se que se distribuem em dois grupos ou "clusters" de tumores (Fig 7).

Na cabeça do pâncreas e nas áreas vizinhas, são mais frequentes o gastrinoma, o "PPoma" e o somatostatinoma, enquanto que no corpo e na cauda predominam o insulinoma e o glucagonoma.

Esta distribuição está de acordo com o tipo de população celular encontrada nos ilhéus. Com efeito, o corpo e a cauda, com maior densidade em células α e ß, são mais ricos em insulinomas e glucagonomas, enquanto a cabeça, área da glândula onde abundam os ilhéus com maior densidade de células P, produtoras de substância PP, apresenta uma mais elevada incidência de gastrinomas, "PPomas" e somatostatinomas. É pois mais provável que os tumores do pâncreas endócrino tenham origem nas próprias células já diferenciadas dos ilhéus;

- E, finalmente, em quarto lugar, foram recentes estudos de Malaisse-Lagae (1975) que têm vindo a investigar a possibilidade de que o pâncreas exócrino responda diferentemente, conforme as áreas que o integram. A porção dorsal do pâncreas produziria uma secreção exócrina rica em água e bicarbonato e a parte ventral verteria no canal de Wirsung um suco pancreático mais concentrado, menos alcalino e, porventura, mais rico em proteínas.

As bases anatómicas para estas diferenças encontram-se já contidas no trabalho pioneiro do anatomista alemão Johan Friederich Meckel (1781-1833). Foi este Autor quem primeiro identificou as porções ventral e dorsal do pâncreas, no seu trabalho sobre a embriologia desta glândula. Embora seja matéria muito estudada, persistem ainda dúvidas sobre alguns aspectos da sua organogénese (Ferner, 1952, Liu, 1962).

Ao 19 º dia da vida intra-uterina (embrião de 3 mm), surge um espessamento em anel na parede do tubo digestivo proximal, o chamado espessamento hepato-pancreático, que irá dar origem aos dois órgãos. No fim do 1º mês de gestação, o duodeno primitivo entra em proliferação activa e começam a crescer os esboços do fígado e do pâncreas.

O pâncreas desenvolve-se a partir de dois ou três esboços:

- Um dorsal, em posição caudal em relação ao esboço hepático;

- E um ou dois esboços ventrais que se desenvolvem juntamente com o esboço hepático.

O esboço dorsal cresce para o mesoduodeno dorsal mais rapidamente que o ventral. Aquele, ligado ao duodeno primitivo pelo seu canal excretor, à medida que o duodeno "roda" no seu crescimento para a direita e o baço cresce e se desloca para a esquerda, alonga-se e é como que repuxado por estes dois órgãos (Fig 8).

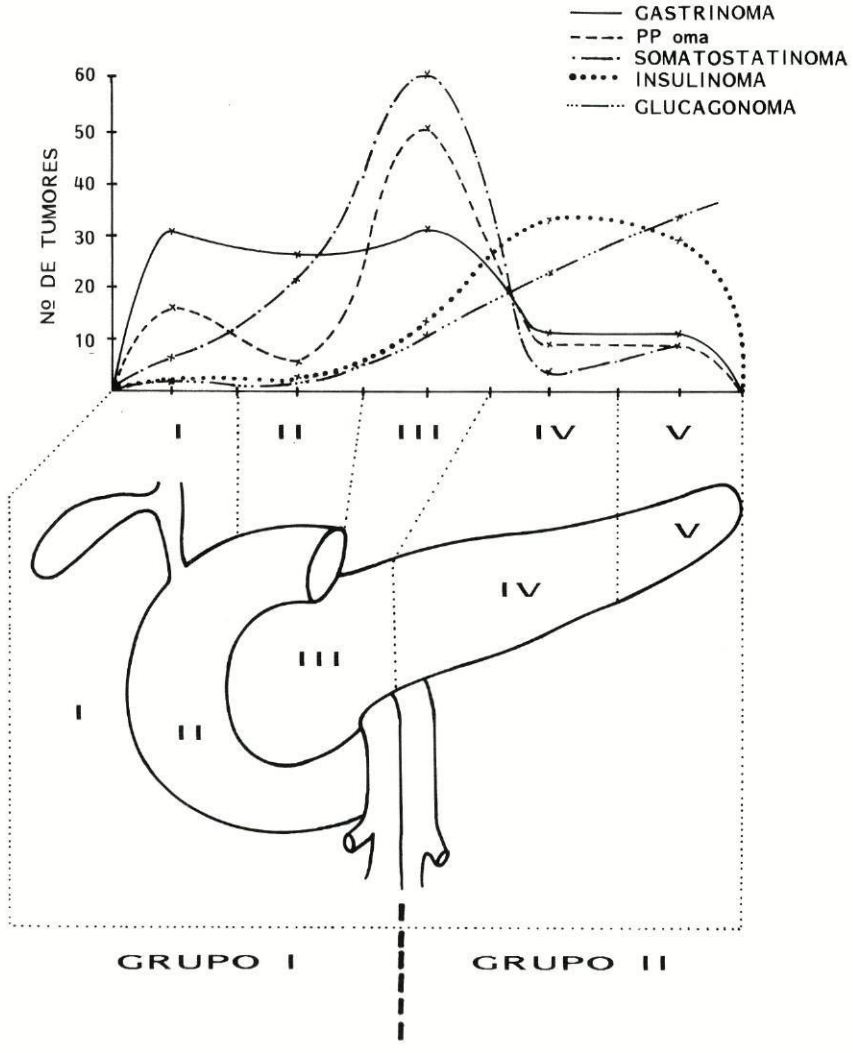


Figura 7. Distribuição anatómica dos tumores endócrinos do pâncreas. Dividido o pâncreas e tecidos envolventes em cinco áreas:, 1ª corresponde aos tecidos que rodeiam a cabeça; 2ª ao arco duodenal; 3ª à cabeça; 4ª ao corpo e 5ª à cauda, verificou Howard que 426 tumores revistos, se distribuiam por aquelas áreas como se representa no gráfico superior. Os tumores do pâncreas endócrino dividem-se em dois grupos: Grupo I (cabeça e áreas vizinhas): gastrinoma, "PPoma" e somatostatinoma e Grupo II - tumores mais frequentes no corpo e na cauda (insulinoma e glucagonoma). Adaptado de Howard, 1990.

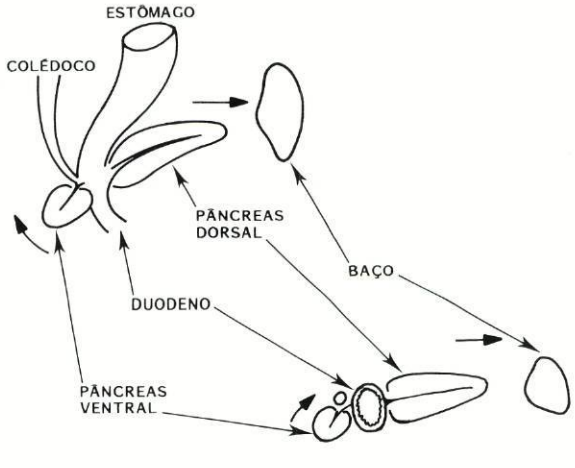


Figura 8. Desenvolvimento embriológico do pâncreas.

Os autores que consideram a existência de um só esboço ventral (Ferner, 1952), descrevem-no como crescendo juntamente com o gomo hepato-biliar; destaca-se dele mais tarde e cresce deslocado pelo movimento de rotação do duodeno, passando por detrás e indo encostar-se e fundir-se com o esboço dorsal. Aqueles que verificaram a formação de dois esboços ventrais (Odgers, 1930, Patten, 1948, Liu, 1962, e Girod, 1968) reportam-se a um esboço ventral esquerdo, que regride rapidamente e desaparece, e a um esboço ventral direito que viria colocar-se sob o esboço dorsal, constituindo a parte inferior da cabeça do pâncreas (Odgers, 1930). Alguns autores (Pincus, 1974, Arey, 1974) postulam que a não regressão do esboço ventral esquerdo poderia ser o mecanismo de formação do pâncreas anelar, malformação congénita rara que pode ser causa de obstrução da parte média da 2ª porção do duodeno, no recém-nascido. Raramente, o pâncreas anelar pode encontrar-se no adulto (Lloyd-Jones, 1971, Beachley, 1973).

A fusão entre os dois sistemas canaliculares ocorre pela 7ª semana de vida intra-uterina (Arey, 1974). A forma como se processa a fusão não é usualmente referida nos livros de texto e é costume aceitar-se que o esboço dorsal formará a parte superior da cabeça e o ventral, a parte inferior. Apesar de tal unanimidade, cremos que o assunto não está arrumado e, em concordância com um trabalho antigo (Bossy, 1959), pensamos que deve ser analisado de novo. Ulteriormente, voltaremos a esta questão.

No desenvolvimento filogenético do pâncreas verifica-se que desde a classe dos Anfíbios é possível distinguir no pâncreas uma área ventral e uma dorsal (Girod, 1980). Na ordem dos Roedores, essa separação é mais nítida e encontra-se uma parte ventral enrolada à volta do duodeno e uma parte dorsal que se esconde por detrás da grande curvatura gástrica, até ao hilo esplénico. Essa separação anatómica em duas áreas está presente em todas as espécies, a partir dos Anfíbios. Cada área tem a sua própria vascularização: uma dependente do tronco celíaco e dos seus ramos e outra, de ramos da artéria mesentérica superior (Orci, 1981).

A separação entre os dois segmentos não é, contudo, completa. Dá-se sempre uma certa fusão entre os dois esboços pancreáticos, de forma mais ou menos extensa. Os pâncreas do Homem (*Homo sapiens sapiens*) e do Porco (*Sus scrofa*) são aqueles em que a fusão se faz numa maior extensão, assumindo o pâncreas a forma de um órgão único. Na maior parte das espécies encontra-se uma separação mais ou menos nítida entre as duas partes com uma área mais ou menos pequena de fusão parcial, mantendo embora os seus canais e vascularização próprios.

Também na espécie humana a fusão entre as duas partes do pâncreas pode ser mais aparente do que real. Para além do exemplo do *pancreas divisum* que, como vimos, é mais frequente do que se supunha, outras observações têm vindo a dar sentido a esta separação. Assim:

- A generalização da prática de exames radiológicos contrastados dos canais excretores pancreáticos, tem mostrado, cada vez com maior frequência, casos de não fusão completa entre os dois esboços pancreáticos e respectivos sistemas canaliculares, fazendo-se a comunicação apenas por delgados canais secundários. É a situação a que Burtin (1988) chamou *pancreas divisum* incompleto;

- Malaisse-Lagae (1979 a e b), em pâncreas de autópsia, refere a existência de um plano de separação atravessando a cabeça do pâncreas, entre a porção correspondente ao pâncreas dorsal e a do pâncreas ventral; este inclui toda a porção postero-inferior da cabeça do pâncreas desde o tubérculo retro-duodenal até ao pequeno pâncreas de Winslow (Delmas, 1939). No adulto, foram já descritos casos de separação completa entre os dois segmentos (Testut 1891), num deles com interposição de um divertículo duodenal (Bossy, 1959);

- A ocorrência (rara) de agenesia do pâncreas ventral ou do dorsal (Lechner, 1966);

- A diferente composição histológica entre os ilhéus dos pâncreas dorsal e ventral determina diferentes respostas aos estímulos metabólicos e hormonais (Bencosme, 1955). Existem grupos de investigação a estudar a possibilidade de estas duas partes do pâncreas poderem desempenhar diferentes funções, na produção de insulina e de suco pancreático;

- O diferente papel na secreção de insulina entre os ilhéus ventrais e dorsais poderia explicar resultados divergentes, conforme a porção de pâncreas transplantado (Rausis, 1970);

- Há autores que têm verificado diferentes padrões de microcirculação intra-insular nos ilhéus ventrais e nos dorsais de espécie para espécie, fundamentando nessas observações distintos desempenhos desses ilhéus na fisiologia do pâncreas (Fujita, 1973 a, Sapin, 1981).

Tendo em conta estes considerandos, na nossa investigação, procurámos verificar esta divisão do pâncreas em duas áreas -dorsal e ventral - baseando-nos nalguns aspectos de natureza anatómica, sobretudo na distribuição dos vasos e canais excretores da glândula e em alguns aspectos da sua organização histológica. É que as diferenças estruturais e funcionais destas duas partes do pâncreas poderão ter um grande significado e importância nas técnicas de transplante deste órgão.

Neste contexto, os nossos objectivos são:

1º - Verificar se os vasos são o elemento integrador dos dois tecidos que constituem o pâncreas, indagando:

. Como se faz essa integração? Por um sistema vascular misto, em série e em paralelo? Quais os correspondentes anatómicos deste eixo insulo-acinoso?

. Se a integração funcional do pâncreas se limita aos tecidos acinoso e insular ou se é extensiva aos canais pancreáticos e se existe igualmente um eixo acino-ductal?

2º - Verificar se a corrente circulatória nos ilhéus de Langerhans pode ser o meio que realiza a auto-regulação funcional do ilhéu?

3º - Verificar se existe algum fundamento para dividir o pâncreas adulto em duas partes, uma dorsal e outra ventral? Onde residem essas diferenças sob o ponto de vista morfológico?

4º - Finalmente, verificar que relevância poderá ter no transplante do pâncreas a divisão do órgão em uma parte ventral e outra dorsal e a integração do pâncreas endócrino e exócrino?

2. MATERIAL

Neste estudo, utilizámos pâncreas humanos provenientes de autópsias; arteriografias das artérias digestivas; exames radiológicos contrastados dos canais excretores pancreáticos, efectuados no Hospital Geral de Santo António, para fins diagnósticos [(colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)]; fragmentos de biópsias pancreáticas e de peças operatórias e um embrião de 5 mm (14 semanas) obtido por curetagem uterina para remoção de restos ovulares e placentários, após abortamento espontâneo. Ultimamente, utilizámos ainda fragmentos de pâncreas humano, colhidos depois da retirada dos rins para transplante.

Para além deste material, utilizámos pâncreas de Cão (*Canis canis*), de Rato albino (*Rattus norvegicus albinus*) e de ratinhos (*Mus moluscus*):

1) Material humano

A - Peças de autópsia

Os pâncreas humanos foram obtidos de cadáveres autopsiados, com mais de 24 horas *post-mortem*, regeitando-se todos os casos em que a causa de morte foi devida a processos patológicos abdominais, evitando-se, assim, colisão com aspectos médico-legais e factores de erro ligados à causa mórbida. Na grande maioria dos casos, a morte foi devida a traumatismos craneanos (112 casos) e a traumatismos torácicos (9 casos); outras causas foram: envenenamento (1), hemorragia cerebral (2), electrocução (2), queimaduras extensas (3), insuficiência cardio-respiratória (8), anemia aguda (1), enfarte do miocárdio (1), afogamento (1), morte súbita (2), septicemia (1) e enforcamento (1).

Para obtermos a peça, procedemos do seguinte modo:

a) Pela abertura realizada na autópsia para a exploração da cavidade abdominal, aborda-se o andar superior do abdómen. Superiormente, a secção é feita ao nível do esófago abdominal, continuando-se para a direita, em direcção ao pedículo hepático, que é seccionado junto à face inferior do fígado, cortando-se assim todo o pequeno epíplon, no seu limite superior. Para a esquerda, são seccionados os ligamentos freno-gástrico e freno-esplénico;

b) O duodeno é descolado do peritoneu parietal posterior, a toda a sua altura e, em direcção à linha média, até aos grandes vasos;

c) Inferiormente, procede-se à secção da 1ª ansa jejunal a cerca de 10 cm do ângulo duodeno-jejunal, prolongando essa secção pelo mesentério até à sua raiz. Chegando ao nível dos grandes vasos abdominais, alguns centímetros abaixo da raíz da artéria mesentérica superior,

laqueiam-se separadamente a artéria e a veia;

d) Depois de libertado o baço do diafragma, é feito o descolamento retropancreático, igualmente até ao nível dos grandes vasos abdominais. O mesocolon transverso é seccionado junto ao colon, desde o ângulo hepático até ao ângulo esplénico, laqueando e referenciando os vasos cólicos médios;

e) Fica assim todo o conjunto gastro-duodeno-pancreático-esplénico quase completamente isolado, preso apenas pelos grandes vasos abdominais. O seu isolamento completo consegue-se facilmente seccionando, rente à aorta e ao longo da sua face anterior, o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior (Fig 9);

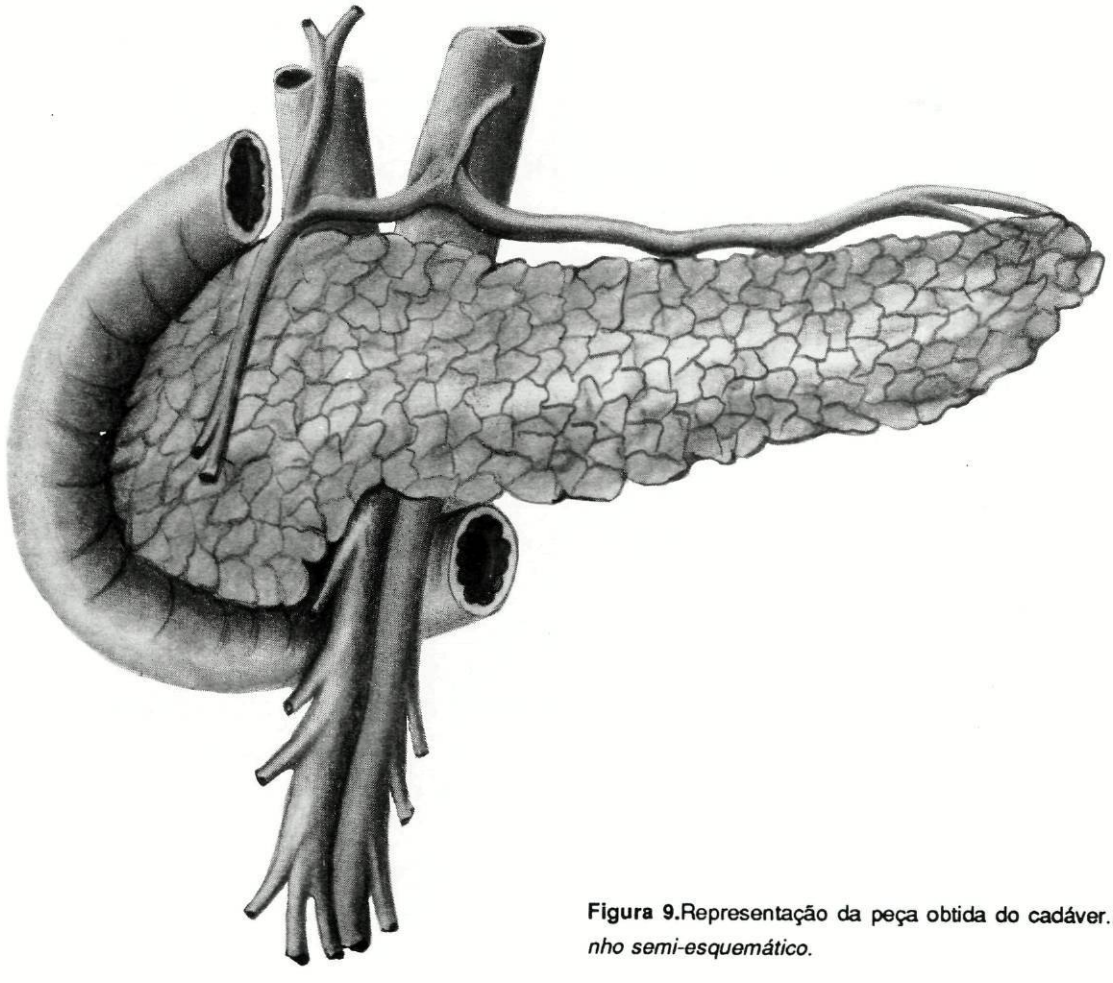


Figura 9. Representação da peça obtida do cadáver.*Desenho semi-esquemático.*

Foram utilizadas 145 peças de pâncreas de cadáveres, pertencendo 108 a indivíduos do sexo masculino e 37 ao sexo feminino, com uma distribuição por idades compreendida entre os 9 e os 82 anos (Fig 10).

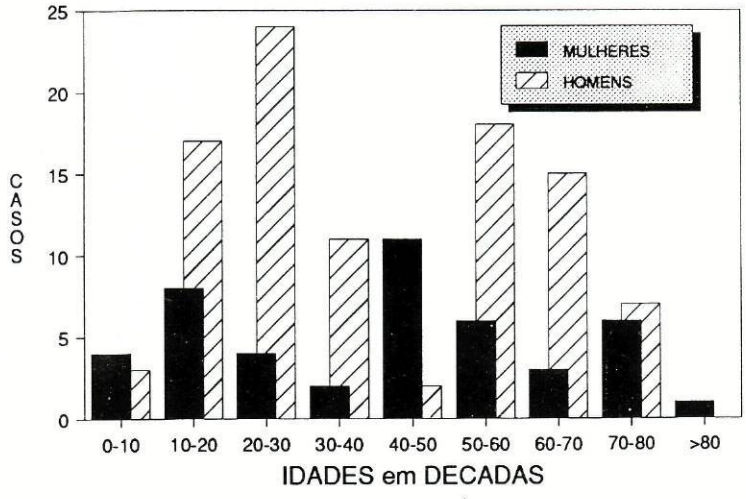


Figura 10. Distribuição por sexos e idades dos indivíduos, todos de raça branca, de onde foram retirados os pâncreas. O maior nº de homens e o maior pico entre os 20 e os 30 anos devem-se ao facto de a autópsia ser mais frequente nas vítimas de acidentes de viação.

f) Para eliminar partes desnecessárias deste bloco, laqueiam-se as artérias hepática própria, gastro-epiplóica direita, mesentérica superior e seus ramos, gastro-epiplóica esquerda, artéria esplénica (ou seus ramos) no hilo esplénico, vasos curtos e gástrica esquerda. Seccionou-se o estômago ao nível do antro e o jejuno, a cerca de 10 cm abaixo do ângulo duodeno-jejunal.

A circunstância de se tratar de peças de cadavéres submetidos a autópsia implica o decorrer de um período de tempo entre a morte e a colheita do órgão demasiado longo, pelo que a qualidade do material obtido era algumas vezes má. Foram assim regeitadas algumas dezenas de peças.

B - Arteriografias dos vasos abdominais.

Foram estudadas 6 arteriografias das artérias abdominais, realizadas no Hospital Geral de Santo António por outras causas que não envolvia patologia pancreática.

C - Exames contrastados de canais excretores pancreáticos

Foram utilizados, neste estudo, 10 exames contrastados de canais excretores pancreáticos realizados em doentes do Hospital Geral de Santo António. Estes exames foram todos realizados por suspeita de patologia pancreática: pancreatite crónica em 8 e tumores do pâncreas em 2.

D - Outro material humano

Fora ainda utilizados fragmentos de pâncreas humanos obtidos a partir de pâncreas de dadores de órgãos para transplante, material de biópsia e de peças de exérese cirúrgica.

Relativamente ao embrião humano que tivemos oportunidade de obter, foi mergulhado em formol a 10 % logo após a sua obtenção, durante o acto cirúrgico. Após formolização por período superior a 10 dias, foi seccionado em 8 fragmentos, por planos horizontais, da cabeça à extremidade caudal; as secções obtidas foram depois incluidas em parafina para cortes histológicos seriados.

2) Material não humano

Como foi referido, obtivemo-lo de cães, de ratos e de ratinhos.

No 1º grupo, utilizámos 30 animais, dos dois sexos, sem raça definida, adultos, com peso variando entre 10 e 20 Kg.

Procedemos do seguinte modo para a obtenção dos pâncreas:

. heparinização do animal (1500 UI de heparina / Kg peso) (Lametschwandtner, 1990)
. anestesia com pentotal por via endo-venosa (30 mg / Kg peso)
. laparotomia mediana supra e infra-umbilical
. abertura do peritoneu parietal posterior, identificação, dissecção e isolamento da aorta e da veia cava inferior
. perfusão com soro fisiológico a 37° C para lavagem do sistema vascular do animal.

Para a obtenção de pâncreas de Ratos (3) e de Ratinhos (6), procedemos do seguinte modo:

. anestesia dos animais com pentotal intra-peritoneal (6 mg / 100 g de peso corporal)
. laparotomia xifo-púbica
. introdução de cateter na aorta abdominal
. perfusão com soro fisiológico a 37° C para lavagem do sistema vascular do animal
. injecção, pela mesma via, de uma solução para preenchimento do lumen dos vasos.
. abertura da cavidade abdominal, laqueação dos principais pedículos vasculares à volta do pâncreas e exérese do órgão.

3. METODOS

No estudo da irrigação e do arranjo dos canais excretores do pâncreas, utilizámos os seguintes métodos:

1. Dissecção simples, ou após preenchimento, para isolar e estudar os vasos arteriais e venosos no seu trajecto extra-pancreático;

2. Injecção-corrosão de peças;

3. Radiografias dos canais excretores, com ou sem moldagem

4. Estudo de arteriografias das artérias digestivas humanas

5. Estudo radiográfico contrastado dos canais excretores pancreáticos humanos obtidos por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

1. Método de dissecção

A dissecção simples de pâncreas humanos e de cães foi realizada em peças fixadas pelo formol a 10 %, durante um período mínimo de 7 dias, para tentar obter, numa fase inicial do estudo, melhor conhecimento da anatomia vascular extra-pancreática e das suas possíveis variações.

Este método foi utilizado, exclusivamente, em 33 peças.

A dissecção foi também realizada em pâncreas após a injecção e preenchimento dos seus vasos e/ou canais excretores com uma substância plástica. Com efeito, a partir da peça nº 111, passámos a fazer a formolização antes de proceder à sua corrosão. Deste modo, tornou-se possível uma dissecção mais fácil e mais pormenorizada, que permitiu conhecer a forma de entrada dos vasos na glândula, as suas variações anatómicas, as anomalias e as relações com as estruturas vizinhas, designadamente o duodeno, o colédoco, a veia porta e a veia cava inferior. A corrosão foi feita por fases sucessivas e entre as várias fases a peça ia sendo dissecada e anotados todos os pormenores em desenhos. Esta técnica conjunta de injecção-dissecção, seguida de corrosão, foi usada em 23 peças (Quadro I). As peças formolizadas demoram mais tempo a corroer mas consegue-se a limpeza de toda a a matéria orgânica do mesmo modo que nas peças não formolizadas.

A dissecção constituiu sempre um passo preliminar à utilização de todas as outras técnicas. Os diversos pormenores anatómicos referentes às estruturas estudadas - trajecto, ramescência, posição no parênquima pancreático e relações com estruturas vizinhas - foram anotados em desenhos

esquemáticos, representativos dos diferentes planos da glândula. Este modo de proceder, revelou-se extremamente útil, *a posteriori*, para a interpretação dos dados.

2. Método de injecção-corrosão

Este método foi usado em pâncreas humanos (111) e de cães (5), utilizando dois tipos de substâncias plásticas.

As técnicas de injecção aplicadas ao pâncreas são particularmente difíceis pela complexidade da rede arterial que rodeia a glândula, pela frequente ocorrência de variações anatómicas e pela fragilidade do órgão que rapidamente se altera depois da morte. Muitas peças colhidas foram recusadas por não corresponderem ao grau de exigência que nos impusemos. Mesmo assim, encontrámos roturas intra-glandulares frequentes que nos obrigaram a regeitar 19 peças (Quadro I).

Na injecção de substâncias plásticas, procedemos da seguinte maneira:

. Inserção de cânulas nas artérias esplénica, hepática e mesentérica superior junto às respectivas origens, pelas quais se procede à perfusão da glândula com soro fisiológico a 37º C até que, pelos ramos arteriais que continuam abertos, o soro saia limpo;
. Laqueação, um a um, dos pequenos ramos arteriais seccionados até que o soro fisiológico, que se continua a injectar sob pressão ligeira, comece a aparecer nas veias pancreáticas, provocando algum aumento de volume da glândula;
. Após a lavagem venosa completa e antes de se produzir demasiado aumento de volume da glândula, faz-se uma injecção rápida de pequena quantidade de acetona nos vasos, procurando arrastar o soro fisiológico residual;
. Injecção do Rodopax AX 85/15. O produto é injectado lentamente até se sentir aumentar a resistência periférica. A injecção faz-se simultaneamente pelas 3 grandes artérias que rodeiam o pâncreas, com Rodopax de diferentes cores. Após 15 minutos, faz-se nova injecção procurando preencher melhor o sistema vascular. O Rodopax foi utilizado em 96 peças. Em 5 peças, foi utilizado o PERSPEX Tensol (ICI). O Rodopax foi utilizado em maior número de injecções pela maior facilidade de trabalho que oferece (menor viscosidade e menor toxicidade) e pelo seu menor preço. Embora o Perspex Tensol ofereça maior detalhe, os moldes obtidos são mais quebradiços, deteriorando-se mais facilmente com a manipulação necessária à leitura;
. A peça injectada é deixada exposta ao ar durante 12 horas, deixando correr sobre ela água em jacto fino. Ao fim desse tempo, insiste-se novamente na injecção. Desta maneira, não se procura uma maior penetração do Rodopax em extensão, não possível porque os ramos mais delgados estão bloqueados. Procura sim obter-se um maior preenchimento dos vasos de maior calibre, visto nestes ter sido mais intenso o fenómeno de retracção do material plástico injectado.

Após a plastificação por evaporação do solvente (no caso do Rodopax), durante mais 12 horas, a peça segue dois destinos diferentes: ou é mergulhada em ácido sulfúrico a 30 % para corrosão da matéria orgânica e posterior leitura do molde obtido; ou é formolizada para dissecção, antes da corrosão, como atrás foi referido. A corrosão de peças injectadas com Rodopax ou Tensol e formolizadas é mais lenta.

Depois da corrosão, as peças são lavadas em água fria corrente. Os moldes, depois de secos, foram guardados em sacos de plástico, para leitura posterior.

FCH	S	ID	N_AUT	FIM	USO
108	M	15	37718	DISSECCAO	FORMOLIZADO
121	M	65	44514	DISSECCAO	FORMOLIZADO
252	F	6	40168	DISSECCAO	FORMOLIZADO
260	F	2	40176	DISSECCAO	FORMOLIZADO
268	M	13	40188	DISSECCAO	FORMOLIZADO
278	F	21	40211	DISSECCAO	FORMOLIZADO
298	M	5	40436	DISSECCAO	FORMOLIZADO
308	F	5	40445	DISSECCAO	FORMOLIZADO
321	M	20	40625	DISSECCAO	FORMOLIZADO
344	M	19	40835	DISSECCAO	FORMOLIZADO
404	M	21	41862	DISSECCAO	FORMOLIZADO
407	M	35	0	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
408	F	30	42026	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
409	M	20	42199	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
414	M	17	42555	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
415	M	20	42765	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
420	M	56	42841	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
423	M	71	42848	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
431	M	30	42858	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
438	F	64	42875	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
440	F	59	42902	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
445	F	17	42903	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
450	M	52	42946	DISSECCAO	FORMOLIZADO
465	M	62	43184	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
470	M	8	43244	DISSECCAO	FORMOLIZADO
477	M	20	43308	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
481	F	52	0	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
482	F	63	0	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
483	M	38	0	DISSECCAO	INUTILIZADO
484	M	14	43495	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
485	F	60	0	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
492	M	42	43602	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
493	M	47	43606	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
495	M	18	43627	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
496	M	60	43647	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
497	M	21	43668	DISSECCAO	FORMOLIZADO
498	M	18	44134	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
499	M	62	44149	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
500	M	19	44153	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
501	M	56	44158	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
509	F	13	44173	DISSECCAO	FORMOLIZADO
510	M	56	44178	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
511	F	51	44242	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
512	M	59	44259	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
513	M	53	44263	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
514	M	56	44178	DISSECCAO	FORMOLIZADO
515	F	18	44325	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
516	M	53	44490	DISSECCAO	FORMOLIZADO
517	F	77	44497	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
518	M	25	44501	DISSECCAO	INUTILIZADO
519	M	17	44510	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
520	M	22	44518	DISSECCAO	FORMOLIZADO
535	M	51	44567	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
536	F	73	44575	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
538	F	75	44585	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
539	M	74	44589	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
540	F	55	44590	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
542	M	43	44599	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
543	F	73	44608	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
546	M	30	44613	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
547	F	40	44615	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
548	M	16	44619	DISSECCAO	FORMOLIZADO
549	M	58	44640	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
550	F	19	44634	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
552	M	70	44639	DISSECCAO	FORMOLIZADO
553	M	21	44637	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
554	M	19	44644	DISSECCAO	FORMOLIZADO
556	M	41	44669	DISSECCAO	FORMOLIZADO
559	M	20	44682	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
560	M	48	44683	INJECCAO-CORROSAO	CANAIS
563	M	50	44694	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
566	F	12	44725	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
570	M	61	44746	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
571	M	80	44744	DISSECCAO	FORMOLIZADO
572	M	70	44762	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
574	M	26	44763	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS

575	F	70	44819	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
576	M	64	44825	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
577	M	18	44828	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
578	F	50	44871	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
580	M	67	44888	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
582	F	18	45033	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
587	M	24	45458	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
593	M	20	45522	DISSECCAO	FORMOLIZADO
597	M	12	45540	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
615	M	60	45739	DISSECCAO	FORMOLIZADO
616	M	63	45712	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
625	M	25	45790	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
633	M	18	45860	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
638	M	20	45990	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
640	M	48	45991	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
641	F	57	46013	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
642	F	82	46018	DISSECCAO	FORMOLIZADO
655	M	3	46193	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
666	M	23	46407	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
667	M	28	46416	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
668	M	44	46415	DISSECCAO	FORMOLIZADO
669	M	38	46412	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
675	M	33	46881	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
678	F	21	46927	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
679	M	27	46934	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
680	M	62	46930	INJECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
684	M	21	46935	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
706	M	48	47567	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
707	M	37	47566	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
708	M	61	47568	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+VEIAS
709	M	35	47553	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS
710	M	21	47572	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
711	M	65	47600	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
712	F	63	47599	INJECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
715	F	30	47686	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
716	M	59	0	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
717	M	41	0	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
719	M	57	47877	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+VEIAS
721	M	56	48058	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
724	M	52	48060	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
732	F	18	48097	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+VEIAS
734	M	19	48178	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
738	M	65	0	INJECCAO GELATINA	DIAFANIZACAO
742	M	76	0	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
743	M	80	48332	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
744	M	36	48344	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
745	M	61	48335	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
746	M	25	48346	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
747	M	64	48345	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
748	M	70	48363	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
749	F	40	48364	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	INUTILIZADO
750	F	19	48371	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS
790	M	17	48979	DISSECCAO	FORMOLIZADO
792	M	48	49044	DISSECCAO	FORMOLIZADO
812	M	23	49243	DISSECCAO	FORMOLIZADO
853	F	4	50274	INJECCAO-RX-CANAIS	INUTILIZADO
855	M	44	50285	INJECCAO-RX-CORROSAO	INUTILIZADO
862	M	23	50553	INJECCAO-RX-CORROSAO	CANAIS
867	M	55	50570	INJECCAO-RX-CORROSAO	INUTILIZADO
869	F	28	50589	INJECCAO-RX-CORROSAO	CANAIS
871	M	73	50614	INJECCAO-RX-CORROSAO	INUTILIZADO
878	M	24	50659	INJECCAO-RX-CORROSAO	CANAIS
880	M	33	50665	DISSECCAO	FORMOLIZADO
888	F	24	51813	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
889	M	50	51810	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+VEIAS
890	M	37	0	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
891	M	12	51865	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
892	M	55	51867	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS
896	F	77	52336	INJECCAO-DISSECCAO-CORROSAO	ARTERIAS+CANAIS+VEIAS

Quadro I. Listagem dos pâncreas de cadáveres humanos trabalhados, dos métodos utilizados e os aspectos anatómicos estudados. FCH - nº da ficha do Laboratório do ICBAS, S - sexo, ID - idade, N_AUT - nº da autópsia, FIM - método de estudo usado e USO - aspecto anatómico estudado.

As designações atribuidas aos vasos descritos no pâncreas são basicamente as da *Nomina Anatomica* (1977), com excepção daqueles que não encontrámos referidos nesta publicação, ou quando entendemos que as designações da *Nomina Anatomica* deviam ser substituidas.

Cada peça, independentemente do método utilizado, foi designada por um número, o da ficha de entrada no Laboratório de Anatomia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", número pelo qual será sempre referida no texto.

Os moldes obtidos foram "lidos" e os dados resultantes introduzidos em computador (Philips P 3230) e tratados com o programa DBASE 3 PLUS.

Os territórios do pâncreas irrigados respectivamente pela artéria hepática, pela artéria esplénica e pela artéria mesentérica superior foram desenhados sobre um contorno-base do pâncreas, igual para todas as peças. A área irrigada por cada artéria foi calculada por sobreposição com papel milimétrico. Os pontos onde se verificam as principais anastomoses entre os vários sistemas são assinalados, no sentido de identificar a importância destas anastomoses e a sua localização.

Idêntico procedimento foi realizado para identificar o traçado das artérias pancreático-duodenais e as suas arcadas. As arcadas e anastomoses foram desenhadas em moldes, como se todos os pâncreas tivessem as mesmas dimensões. Imaginando a cabeça do pâncreas cortada pelo seu centro pelos três planos que definem o espaço - horizontal, frontal e sagital - idealizámos e definimos 8 quadrantes: 4 direitos e 4 esquerdos, respectivamente, antero-superior, postero-superior, antero-inferior e postero-inferior. O trajecto de cada arcada foi caracterizado em função desses quadrantes, atribuindo um número de 1 a 5 ou a 6, a partir da origem da arcada na pancreática-duodenal superior.

Em 77 peças, utilizando o método de injecção-corrosão, procedemos igualmente ao estudo dos canais excretores pancreáticos.

Para preencher com material plástico os canais excretores utilizámos a seguinte técnica:

. Incisão vertical ao longo da 2ª porção do duodeno e localização da *papilla major*, através da qual se introduz pequena agulha de extremidade em oliva, tipo Salmon;
. Confirmação de que o canal excretor cateterizado corresponde ao que abre juntamente com o colédoco no duodeno (quando é difícil localizar a *papilla major*, a canulação do colédoco pode ser uma importante ajuda);
. Através do cateter colocado na terminação do canal excretor pancreático, assim referenciado, e que interpretámos como sendo o de Wirsung visto terminar juntamente com o colédoco, procedemos à injecção de pequena quantidade de soro fisiológico. Este causa pequeno endurecimento da glândula e, ocasionalmente, mostra refluxo pela *papilla minor* que, em alguns casos, é possível canular;
. Através do ou dos cateteres assim colocados, realizamos a injecção de Rodopax ou Micropaque Standard, Nicholas Laboratory Limited, Slough, England (sulfato de bário), em quantidade variável, de caso para caso, entre 10 a 15 ml, até que ligeira resistência à injecção seja sentida.

A *papilla minor* foi sempre cuidadosamente referenciada e anotada a sua posição pela observação, pela palpação, pelo refluxo de contraste ou ainda pela formação de uma pequena bolha

de contraste sob a mucosa duodenal.

3. Radiografias dos canais excretores, com ou sem moldagem

A injecção de micropaque seguida de radiografia foi realizada em 7 peças para estudo da distribuição dos canais excretores de pâncreas humanos. Seguidamente, as peças foram radiografadas no Serviço de Neurorradiologia do Hospital Geral de Santo António.

Em 6 destes casos, ao Micropaque adicionámos Rodopax, numa proporção de 1 para 5, para permitir corroer a peça e obter um molde dos seus canais excretores após a sua radiografia. Os moldes assim obtidos são muito frágeis, pelo que abandonámos posteriormente a técnica. Por estas razões, apenas 3 das peças estudadas por este método puderam ser utilizadas no estudo.

4. Estudo de arteriografias das artérias digestivas humanas

Do arquivo de arteriografias do Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital Geral de Santo António, seleccionámos 6 aortografias e/ou arteriografias selectivas do tronco celíaco para o estudo do aporte arterial ao pâncreas e seus padrões de distribuição.

5. Estudo radiográfico contrastado dos canais excretores pancreáticos humanos obtidos por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

Dez registos radiográficos de colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (CPRE) realizadas no Hospital Geral de Santo António, para investigação de patologia do andar superior do abdómen (litíases das vias biliares, pancreatites crónicas e suspeitas de tumores pancreáticos), sem proceder a qualquer selecção prévia, foram estudados para verificar os diferentes padrões de distribuição dos canais pancreáticos.

No estudo da microvascularização pancreática utilizámos os seguintes métodos:

1. Método de Pickworth-Fazio
2. Método de diafanização
3. Microscopia electrónica de varredura

O estudo da microanatomia do pâncreas foi realizado recorrendo a:

4. Estudo do embrião humano
5. Microscopia óptica
6. Imunocitoquímica em cortes seriados de microscopia óptica

7. Microscopia electrónica de transmissão.
8. Estudo quantitativo

1. Método de Pickworth-Fazio (Pickworth, 1934 e Fazio, 1938).

Este método foi utilizado em 3 pâncreas de cães e em 2 de ratos. Procedemos da seguinte maneira:

. Injecção prévia de nitrito de sódio a 1% para dilatar as redes capilares (Chilvers, 1982); anestesia com pentotal e.v. (30 mg / Kg peso);
. Laqueação da veia porta para obter o máximo preenchimento dos vasos pancreáticos com sangue; laqueação das artérias e colheita do pâncreas;
. Fixação do órgão numa solução de formol salgado (água 83 cc, formol 15 cc, sal comum 2 gramas) (Marini-Abreu, 1989);
. 24 horas depois, a peça é cortada em fragmentos de espessura não superior a 2 cm que são colocados numa solução de formol salgado e açucarado (solução aquosa saturada de sal comum 40 cc, solução saturada de açúcar 40 cc e formol 10 cc). Os fragmentos são mantidos nesta solução durante 48 horas, após o que são rapidamente lavados em água corrente;
. Os fragmentos são cortados com o micrótomo de congelação em cortes seriados de 100 μm;
. Lavagem dos cortes em água destilada;
. Incubação dos cortes a 37° C, numa solução de nitroprussiato de sódio e benzidina, durante uma hora; assim preparada:
.solução de nitroprussiato de sódio a 0,1 % em água destilada - 4 partes;
.solução a 0,5 % de benzidina em água destilada e acidificada a 2 % com ácido acético - 1 parte;
. Lavagem rápida dos cortes em água destilada;
. Passagem por um solução diluida de peróxido de hidrogéneo, durante 1 hora a 37° C:
. Água oxigenada a 12 volumes ..... 1 parte
. Água corrente ..... 100 partes;
. Nova lavagem dos cortes em água corrente;
. Desidratação pela série de alcoóis, seguida de diafanização pelo xilol;
. Montagem entre lâmina e lamela, em DPX. (Bairos, 1974)

2. Método de diafanização

Esta técnica, idealizada por Spalteholtz em 1914 (Maher, 1988), foi utilizada em 10 pâncreas de cães e em 3 de ratos. Procedemos do seguinte modo:

. Heparinização do animal (1500 UI de heparina / Kg peso);
. Anestesia com pentotal intra-venoso (30 mg / Kg peso);
. Laparotomia mediana supra e infra-umbilical;
. Introdução de cânula na aorta, abaixo das artérias renais;
. Perfusão do sistema vascular pela cânula com soro fisiológico aquecido a 37°;
. Abertura da veia cava inferior, abaixo das veias renais, para permitir exsanguinação e morte do animal em

anemia aguda;

. Ressecção do pâncreas;

. Canulação do tronco celíaco e da artéria mesentérica cefálica (Fig 11);

. Injecção do órgão (mergulhado em soro fisiológico a 40° C) com soluções de gelatina a concentrações variadas, entre 10 e 30 %, e coradas com corantes aquosos que foram variando conforme os resultados obtidos. A tinta da China foi o corante mais vezes utilizado pela constância dos resultados obtidos no que respeita à boa coloração das estruturas e à conservação da côr após diafanização. O azul de Berlim foi usado para corar as veias e o vermelho do Congo para corar as artérias, embora este último corante apresente o inconveniente de perder a côr durante o processo de diafanização;

. Depois da injecção, arrefecimento rápido do órgão para solidificar a gelatina, colocando-o na arca de congelação durante uns 10 minutos;

. Fixação da peça em formol a 10 %, por período superior a 7 dias;

. Divisão do órgão em blocos, desde a extremidade esplénica à duodenal; corte dos blocos, com lâmina de barbear, em fatias de 1 mm de espessura, transversais ou longitudinais, alternadamente (Fig 11 C);

. Selecção nos cortes das áreas melhor injectadas;

. Diafanização por:

.Imersão em solutos de concentração progressivamente maior em sucessão água-álcool, álcool-xileno, xileno-salicilato de metilo.

.Imersão definitiva em salicilato de metilo e benzoato de benzilo em proporções de 3 para 2 (Spalteholtz, 1914).

. Observação ao microscópio com os cortes imersos em salicilato de metilo. Microfotografia com filme Panatomic-X, 35 mm, ao microscópio e à lupa estereoscópica.

Nas últimas duas peças em que utilizámos esta técnica, a diafanização dos cortes foi obtida mergulhando-os, após desidratação pela série de alcoóis, numa mistura recentemente proposta por Marini-Abreu e A Moreno, 1990:

. Hidrato de cloral ..... 70 g
. Álcool polivinílico ..... 2 g
. Ácido láctico q.b.p. ..... 100 ml

Nos pâncreas de cão nº 28 e 29 usámos a injecção simultânea de gelatina corada de vermelho e de azul, respectivamente, nas artérias e nas veias. Para a injecção nas artérias, a gelatina foi usada na diluição de 20 %; nas veias, foi usada a diluição a 30 %.

3. Preparação de micromoldes vasculares para observação em microscopia electrónica de varredura, segundo Murakami (1971).

Este método foi utilizado em 10 cães, obedecendo aos seguintes tempos:

. Lavagem do sistema vascular do animal pela mesma técnica exposta para aplicação do método de Spalteholtz;

. Perfusão-lavagem do órgão com soro fisiológico que produz menos "edema" do parênquima pancreático do que o soluto de Ringer (Schraufnagel, 1987);

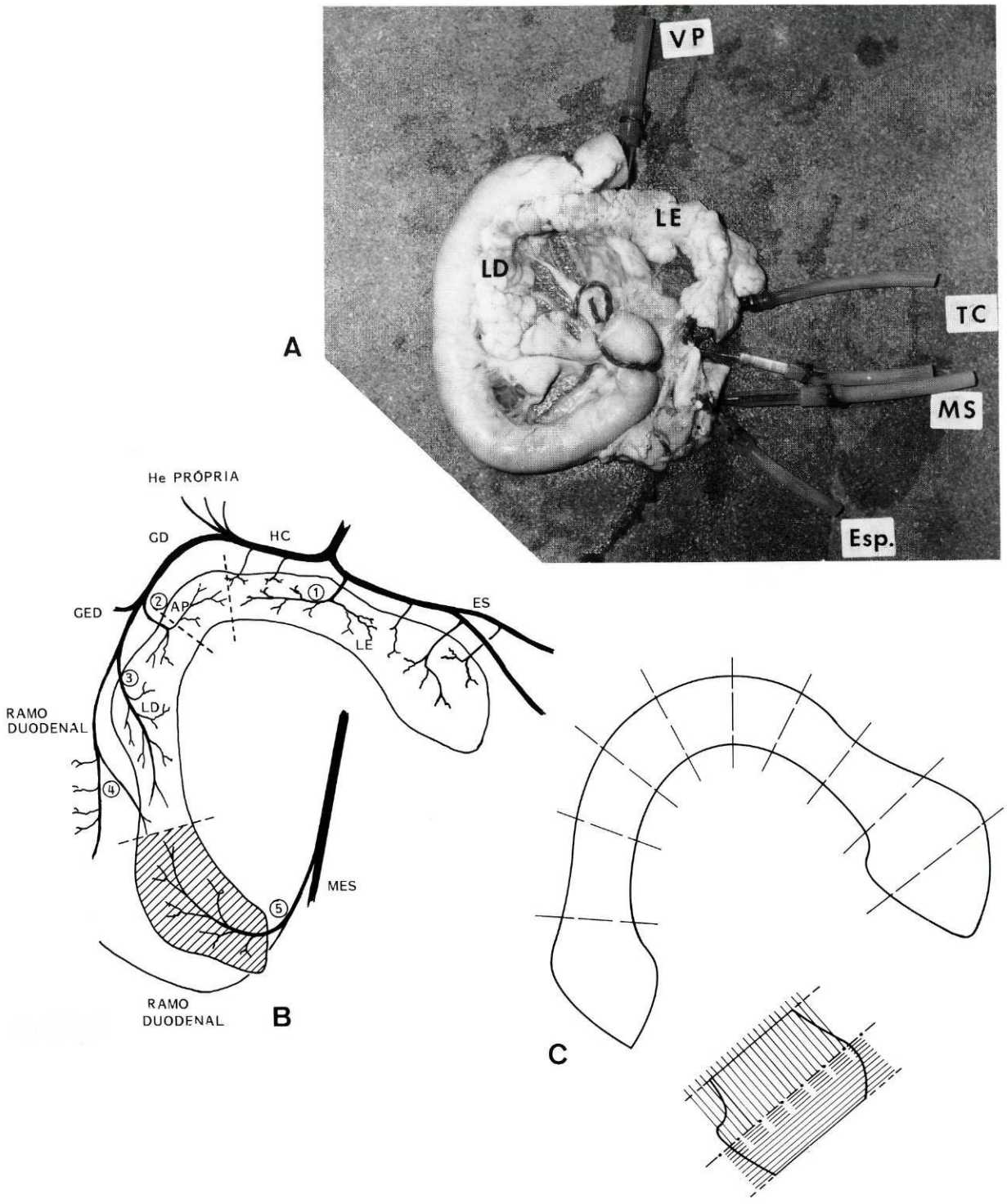


Figura 11. A. Pâncreas de Cão isolado e com o seu sistema vascular lavado. Cânulas inseridas no tronco celíaco (TC), na artéria mesentérica superior (MS), na artéria esplénica (Esp) e na veia porta (VP). **B**. Vascularização arterial do pâncreas de Cão (Segundo Cadete-Leite, 1973 a). He PROPRIA - artéria hepática própria, GD - artéria gastroduodenal, HC - artéria hepática comum, ES - artéria esplénica, GED - artéria gastro-epiplóica direita, MES - artéria mesentérica superior, LE - lobo esquerdo, AP - apêndice pilórico, LD - lobo direito, 1 - artéria pancreática craneal esquerda, 2 - artéria pancreática craneal direita, 3 - artéria pancreático-duodenal craneal, 4 - ramo pancreático do ramo duodenal, 5 - pancreático-duodenal caudal. Em sombreado, assinala-se a área ventral do pâncreas de Cão. C. Divisão do pâncreas de Cão em múltiplos fragmentos e o modo de secção de cada fragmento em cortes transversais e longitudinais para diafanização.

. Enquanto esta operação decorre, o material de moldagem vai sendo preparado. Em recipiente apropriado, ao metacrilato de metilo é adicionada uma mistura polimerizadora formada por um plastificador (butilftalato) e um acelerador (dimetilanilina), na proporção de 30 g de metacrilato por cada grama de polimerizador.
. Injecção do material de moldagem, por pressão manual (Lametschwandtner, 1990).
. Colocação do órgão em "banho maria" a 60° C por algumas horas, para acelerar a polimerização do metacrilato;
. Corrosão em NaOH (N/10), a 60° C;
. Lavagem em água corrente durante o tempo necessário para que se libertem os sabões formados pela acção do NaOH sobre as gorduras. A limpeza da peça é facilitada pela utilização de um aparelho de micro-ondas (Bandelin - Sonorex - RK 100);
. Secagem dos moldes na estufa, durante 24 horas;
. Observação à lupa dos moldes obtidos (Fig 12). Fotografia dos aspectos mais significativos;
. Microdissecção para identificação e isolamento dos melhores fragmentos dos moldes;
. Montar em suporte metálico de alumínio;
. Microdissecção à lupa para expor as melhores áreas, usando agulhas de vidro muito finas (Lametschwandtner, 1984);
. Revestimento com tinta de prata de todas as áreas não metálicas da peça, designadamente da cola que foi usada para fixar a peça ao suporte metálico;
. Revestimento metálico (ouro) da peça (JEOL - Fine Coat Ion Sputter - JFC - 1100).
. Observação no microscópio electrónico de varredura (JEOL - JSM - 35C Scanning Microscope). A observação é ajudada pelas fotografias previamente feitas à lupa. Pode assim identificar-se, em cada fragmento, os principais elementos anatómicos (artérias, veias e canais) facilitando a sua referenciação e observação no microscópio electrónico de varredura (Fig 12).

Frequentemente, após observação em microscopia electrónica de varredura, é necessário voltar a dissecar à lupa áreas dos moldes que apresentem pormenores mais interessantes, mascarados pela riqueza da rede vascular do pâncreas exócrino.

Neste trabalho usámos duas misturas de metacrilato de metilo: o Tensol Cement n. 70 (ICI Chemicals & Polimers Ltd - Darwen - Lancashire - England) e o Mercox (Vilene Hospital - Okenshoji Co. Lt. - 12-17 Ginza 6-chome - Chuoku - Tokyo 104 Japan). Ambos os produtos são misturas de metacrilato de metilo em diferentes graus de polimerização; ambos necessitam de um plastificador e de um acelerador para solidificar a mistura dentro dos vasos. O Tensol Perspex só foi utilizado em 5 peças por não dispormos do Mercox, nos primeiros anos da nossa investigação. Este produto apresenta grandes inconvenientes, entre eles uma elevada viscosidade e rápida solidificação, que impedem um preenchimento adequado das estruturas vasculares mais finas. Nas últimas 5 peças utilizámos o Mercox (70-80 centipoises a 20 ° C), que foi entretanto adquirido. O Mercox é misturado com a respectiva pasta catalisadora a 2,5 %, num misturador magnético (Sybron Thermolyne, Nuova II - Stirrer) evitando cuidadosamente a formação de bolhas de ar.

A força de injecção do Mercox é controlada manualmente, e deve ser tal que permita assegurar que o produto flua com um ritmo de cerca de 7 ml/minuto (Christofferson, 1988). O preenchimento dos vasos é apreciável pelo aumento de volume do órgão e, preferencialmente, deve parar antes que todo o órgão esteja injectado para assim obter zonas mais preenchidas e outras menos. Nas mais preenchidas, a riqueza do plexo vascular é tal que apenas permite ver as estruturas mais superficiais. Nas áreas menos preenchidas, torna-se possível a observação do interior dos lóbulos. Por vezes, é

possível observar o aparecimento do Mercox na veia porta.

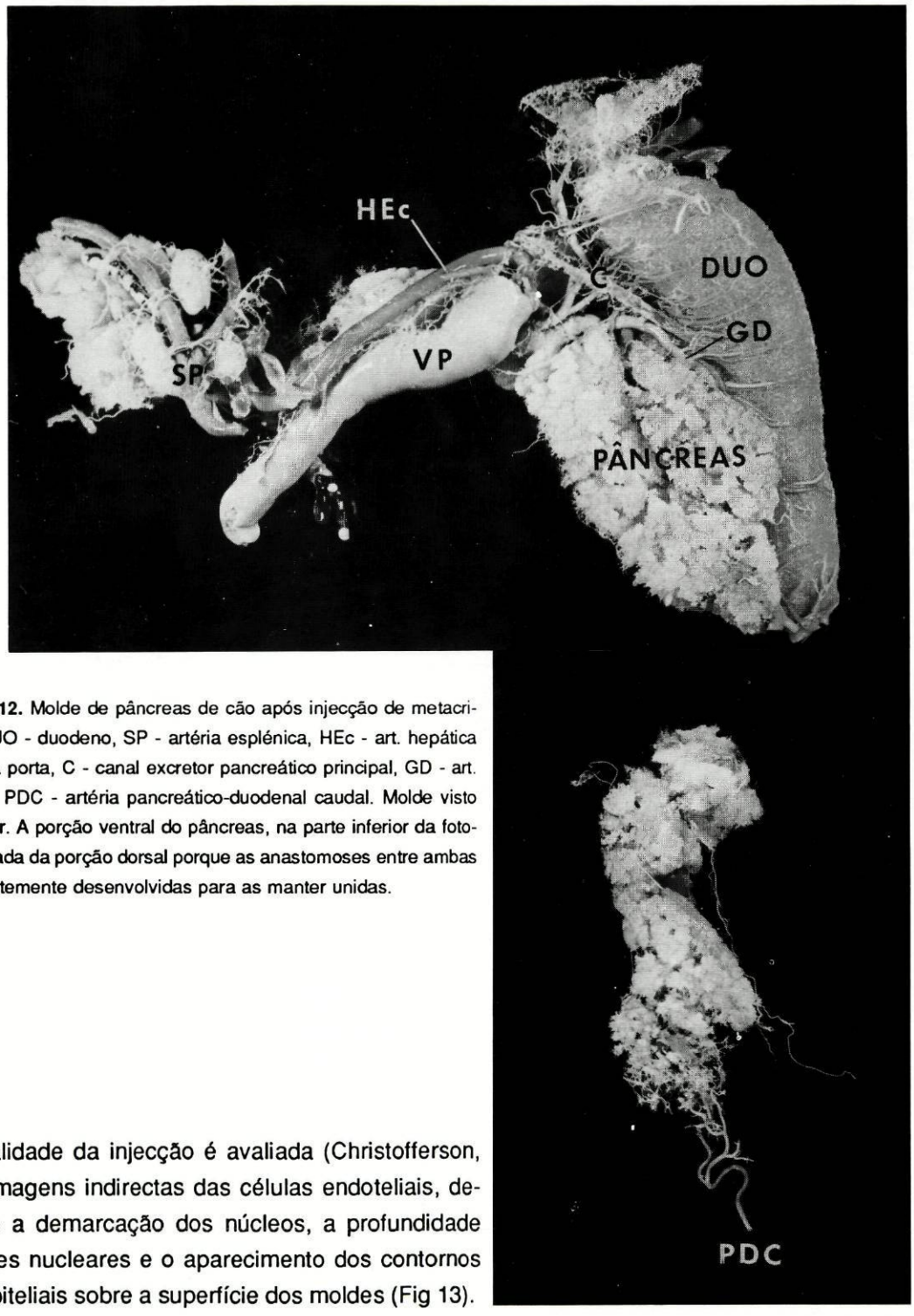


Figura 12. Molde de pâncreas de cão após injecção de metacrilato de metilo. DUO - duodeno, SP - artéria esplénica, HEc - art. hepática comum, VP - veia porta, C - canal excretor pancreático principal, GD - art. gastroduodenal e PDC - artéria pancreático-duodenal caudal. Molde visto pela face posterior. A porção ventral do pâncreas, na parte inferior da fotografia, está separada da porção dorsal porque as anastomoses entre ambas não eram suficientemente desenvolvidas para as manter unidas.

A qualidade da injecção é avaliada (Christofferson, 1988) pelas imagens indirectas das células endoteliais, designadamente a demarcação dos núcleos, a profundidade das impressões nucleares e o aparecimento dos contornos das células epiteliais sobre a superfície dos moldes (Fig 13).

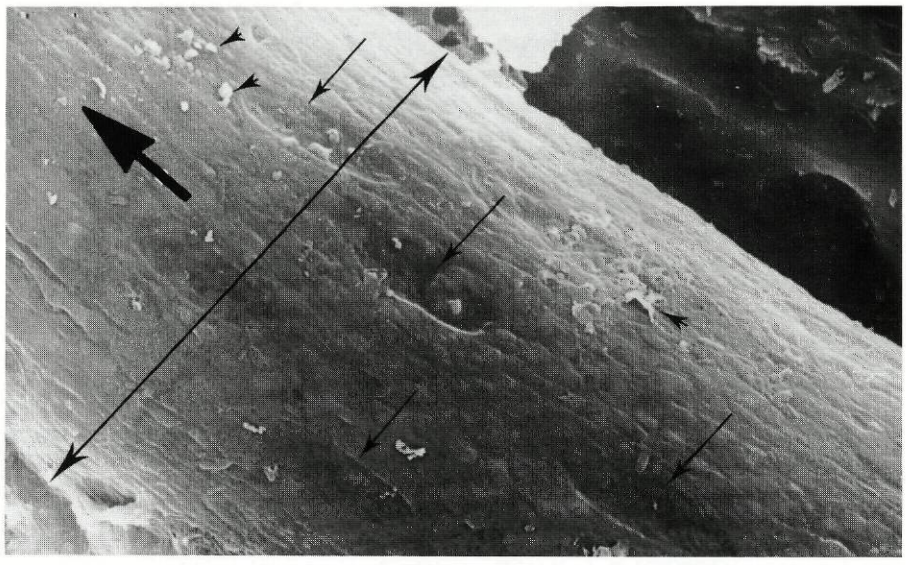


Figura 13. Artéria interlobar. 53 μm de diâmetro ←→. Impressões nucleares das células endoteliais (setas curtas), de forma elíptica com a parte mais afilada virada para jusante e a mais arredondada para montante. A seta grossa aponta o sentido da corrente sanguínea. Restos celulares devido a corrosão incompleta (pontas de seta). *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.*

As imagens dos núcleos e dos contornos celulares impressas sobre a superfície dos moldes parecem ser produzidas pela pressão da injecção do plástico (Schraufnagel, 1987).

Uma técnica muito apurada é necessária para se obter moldes de boa qualidade. A má qualidade é muitas vezes devida (Fig 14):

. À lavagem imperfeita da peça que leva ao aparecimento de conglomerados de glóbulos rubros obstruindo os vasos;

. A erros de injecção traduzidos por permanência de bolsas de líquido de lavagem no interior dos vasos que, ao secar, cristalizam (Fig 14 A e B);

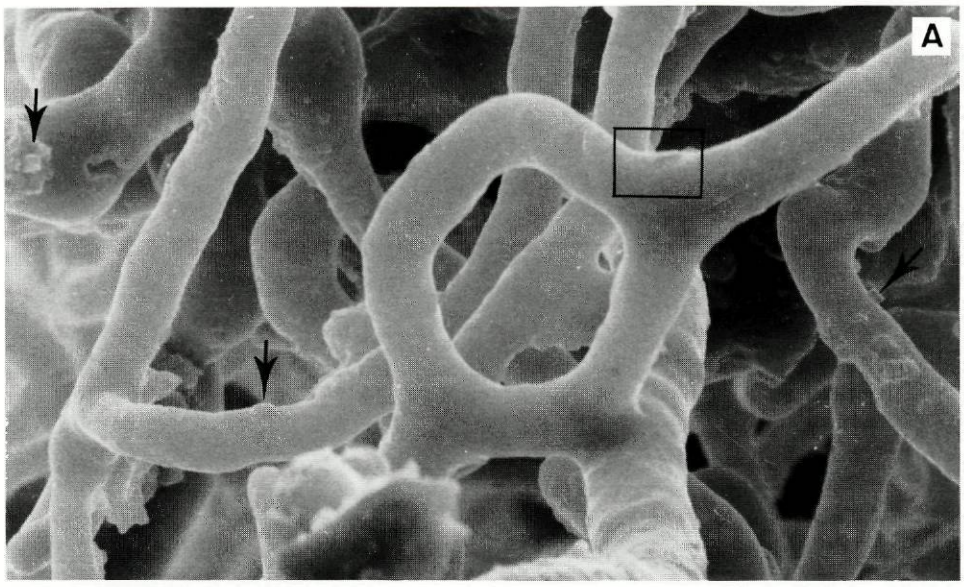
. A corrosão incompleta, mostrando restos celulares depositados sobre os moldes; ou ainda "plastic stripes", isto é, fibras musculares não corroídas e que ficaram mumificadas (Fig 14 C). Quando o feixe de electrões é dirigido sobre estas faixas, não se dá a fusão que sempre se verifica quando o feixe incide sobre o plástico do molde (Christofferson, 1988);

. A preenchimento incompleto, o que se traduz pelo aspecto de vasos terminando em fundo de saco (Fig 14 C); ou defeitos localizados nos moldes, como depressões ou forma muito regular, sem as impressões nucleares;

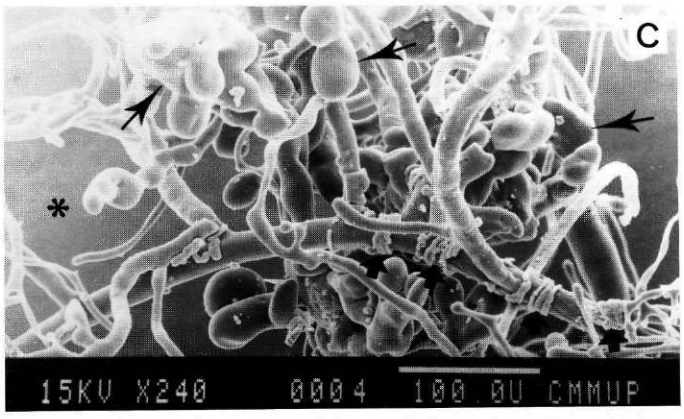
. E a roturas que se podem realizar em "espaço livre" (Fig 14 D); ou ser condicionadas pelos espaços inter-tecidulares, que tomam a sua forma (Fig 14 E).

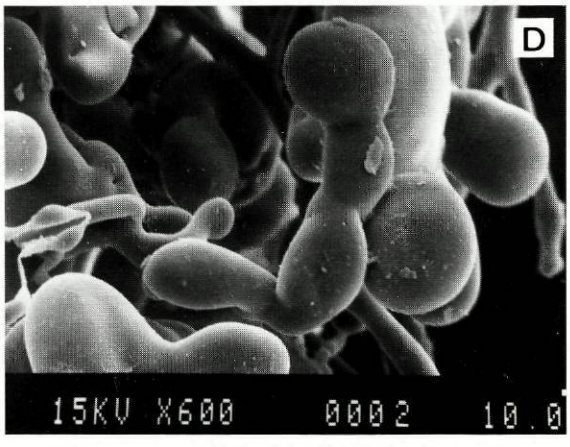
4. Estudo do embrião humano

O embrião humano foi formolizado e cortado em 8 blocos, dos quais apenas o bloco correspondente à parte superior do abdómen foi utilizado neste trabalho. Foi incluído em parafina e seccionado em cortes seriados com a espessura de 6 μm e corados pela hematoxilina-eosina.









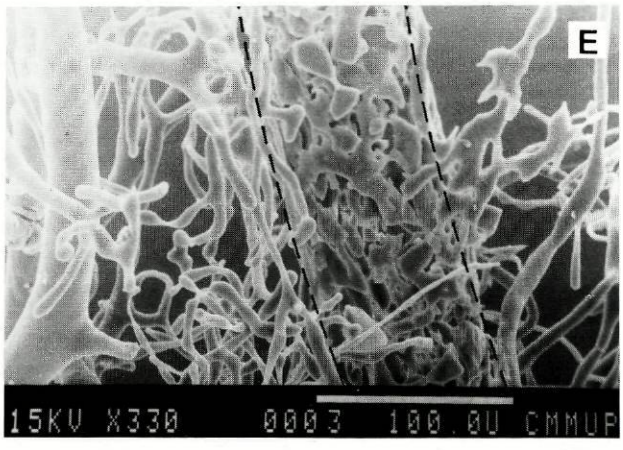


Figura 14. Exemplos de erros e imperfeições nos moldes obtidos: **A**. permanência de bolsas de líquido de lavagem no interior dos vasos que, ao secar, cristalizam (setas); **B**. grande ampliação (x5500) da área assinalada do quadrado em **A**, mostrando um cristal que, analisado espectrofotometricamente pelo microscópio electrónico, se verificou tratar-se de cloreto de sódio; **C**. restos de fibras musculares incompletamente corroídas que ficam depositadas sobre os moldes; são por vezes designadas com o nome de "plastic stripes" (pontas de seta). São ainda visíveis inúmeras roturas (setas) e um vaso terminando em fundo de saco, traduzindo preenchimento incompleto (asterisco); **D**. roturas em "espaço livre"; **E**. roturas condicionadas por um espaço inter-tecidular (parede de um canal excretor), assumindo a sua forma.

5. Microscopia óptica

Utilizámos vários métodos de coloração tais como a hematoxilina-eosina, o tricrómico de Mason e a aldeído-fucsina. A microscopia óptica foi um método utilizado em muitas peças de pâncreas humanos, de cães e de ratos, como referência para outros métodos morfológicos, designadamente os métodos de moldagem com metacrilato e os métodos de diafanização. Nas peças utilizadas para aplicação de outros métodos de estudo, foram colhidos fragmentos nas duas principais áreas em estudo, dorsal e ventral do pâncreas, para microscopia óptica.

6. Imunocitoquímica

Igualmente colhidos nas áreas ventral e dorsal do pâncreas, blocos tecidulares foram fixados em Bouin-Brasil, incluídos em parafina a 50° C e cortados seriadamente de 6 em 6 µm. Foram realizadas 5 séries, de 5 cortes cada, de fragmentos provenientes da parte inferior da cabeça do pâncreas de Cão e outras tantas séries de cortes obtidos da cauda do órgão. Os cortes foram tratados pela técnica das imunoperoxidases, obedecendo aos seguintes tempos:

1 - Montagem dos cortes em lâminas, com água albuminada e desparafinação;
2 - Passagem por xilol, desidratação pela série dos álcoois e lavagem em água corrente até completa remoção do pigmento de Bouin;
3 - Imersão durante 15 minutos em água oxigenada (3 %) em metanol, para inibição das peroxidases endógenas;
4 - Lavagem em água corrente;
5 - Passagem por água destilada;
6 - Incubação em solução tamponada (TBS - "tris buffered saline") a 0,05 M, durante 10 minutos;
7 - Incubação em NSS ("normal swine serum") a 1/20, durante 15 minutos e escorrer sem lavar;
8 - Incubação com anticorpo primário (de coelho) durante 30 minutos, à temperatura ambiente e em câmara húmida;

Anticorpos primários usados:
.DAKO Rabbit Polyclonal anti-human somatostatin
refª A - 566 na diluição de 1:250;
.DAKO Rabbit anti-glucagon
refª A - 565 na diluição de 1:200;
.DAKO Rabbit Polyclonal anti-human pancreatic polypeptide
refª A - 519 na diluição de 1:600;
.DAKO guinea pig anti-porcine insulin
refª A - 518 na diluição de 1:150 (este imuno-soro, porque inadequado ao anticorpo de ligação, não nos permitiu obter coloração das células ß);

9 - Lavagem em TBS, durante 10 minutos;
10 - Incubação com anticorpo de ligação SWAR - swine anti-rabbitt;
11 - Nova lavagem em TBS, durante 10 minutos;
12 - Incubação em AB complex - Avidina-biotina + anti-horse raddish peroxidase (refª K-355), diluido em TBS, durante 30 minutos à temperatura ambiente e em câmara húmida;
13 - Incubação em diaminobenzidina + água oxigenada, durante 3 minutos, à temperatura ambiente e em câmara

húmida;
14 - Lavagem em água corrente;
15 - Coloração dos núcleos com hematoxilina de Mayer;
16 - Lavagem em água corrente;
17 - Desidratação pela série dos alcoois;
18 - Diafanização;
19 - Montagem em DPX, entre lâmina e lamela.

7. Microscopia electrónica de transmissão

De pâncreas humanos, de cães e de ratinhos foram retirados, das áreas da cauda e da cabeça, fragmentos para microscopia electrónica. Os fragmentos foram fixados em glutaraldeído a 1,25 % + paraformaldeído a 4 % em tampão de cacodilato de sódio a 0,05 M a Ph de 7,2, durante 2 a 4 horas. Foram de seguida lavados em cacodilato a 0,05 M, durante 10 minutos e submetidos a lavagem rápida (10 minutos) com água destilada. A pós-fixação foi feita em tetróxido de ósmio a 1 % com ferrocianeto de potássio a 1 %, em solução aquosa, durante 2 horas. Novamente, lavagem rápida com água destilada. Nova pós-fixação em acetato de uranilo a 0,5 %, em meio aquoso, durante 30 minutos (Silva, 1971). Desidratação por passagens por álcoois em concentrações progressivas, até álcool absoluto. Duas passagens por óxido de propileno (15 minutos cada). A inclusão foi feita em Epon e colocados os fragmentos em cápsulas. Os cortes foram realizados em micrótomo Ultratome Nova - LKB (Bromma). Os cortes semi-finos de 1 µm foram corados pela mistura em partes iguais de azul de metileno a 1 % em tetraborato de sódio + azul de azur nº 2 (solução aquosa a 1 %), sobre placa de aquecimento. Os cortes foram montados em grelhas, contrastadas com acetato de uranilo (Valentine, 1967), durante 15 minutos e citrato de chumbo (Reynolds, 1963), durante 10 minutos. Observação em microscópio electrónico Siemens Elmiskop 1A. As microfotografias foram realizadas com filme Sciencia 23 D 56 AH, da Agfa Gevaert.

8. Estudo quantitativo

Em 5 cães adultos com as características atrás descritas e preparados por lavagem do pâncreas, seguida de preenchimento do sistema arterial com solução gelatinada a 15 %, corada com tinta da China, para melhor identificação dos ilhéus (Goldstein, 1968), determinaram-se, nas áreas ventral e dorsal, os diâmetros médios dos perfis dos ilhéus de Langerhans, o número de ilhéus por unidade de superfície e a densidade numérica (número por unidade de volume) dos ilhéus . Após fixação em formol tamponado a 10 %, em cada um dos 5 pâncreas, foram colhidos 2 fragmentos, com as dimensões aproximadas de um cubo de 1 cm de lado, um na área dorsal, junto à cauda, e outro na área ventral, junto ao local onde um ramo da artéria mesentérica cefálica (artéria pancreático-duodenal caudal) penetra na extremidade inferior do lobo esquerdo do pâncreas. Todos os fragmentos foram colhidos nos mesmos pontos nos 5 pâncreas.

Em cada um dos 10 fragmentos assim obtidos, 5 dorsais e 5 ventrais, e após fixação em parafina, foram realizados cortes seriados de 5 µm. A preparação deste material foi efectuada de acordo com os requisitos necessários à aplicação do método do dissector (Sterio, 1984) para determi-

nação das densidades numéricas dos ilhéus de Langerhans. De cada fragmento foi seleccionado um conjunto de 50 cortes seriados, que foram corados com hematoxilina-eosina. Em cada série de cortes foram seleccionadas 10 áreas, procurando abranger o mais possível de tecido pancreático, sem que houvesse sobreposição de áreas; de cada área foram efectuadas 2 fotografias em cortes separados de 30 μm (espessura nominal de 5 μm), de tal modo que os pares de fotografias foram obtidos sem repetir cortes e abrangendo toda a série dos 50 cortes de cada fragmento.

Para facilitar a identificação da área de uma fotografia para outra e assegurar que a mesma área numa fotografia esteja exactamente representada na seguinte, usou-se como referência um vaso de maior calibre ou um canal excretor.

Todas as fotografias (200 nos 5 animais) foram realizadas com objectiva plana de 10 x e a ampliação final nas provas fotográficas foi de 104 x. A área de cada fotografia foi novamente observada ao microscópio, identificados os perfis de ilhéus nela observados e desenhados os seus contornos sobre a própria fotografia. Para efeito de contagens, respeitou-se a regra da linha proibida de Gundersen (1977), que exclui as partículas cujos perfis são interceptados pelos lados esquerdo e inferior da área teste utilizada; esta foi definida como a porção de cada fotografia contida dentro de quatro linhas traçadas 3 mm por dentro do contorno externo da fotografia. Para permitir mais fácil referenciação de qualquer ilhéu, em cada fotografia e no respectivo par, a área teste foi dividida em quatro rectângulos menores, pelas respectivas medianas (Fig 15).

Os perfis de ilhéus foram contados e medidos, utilizando uma escala micrométrica apropriada, fotografada com a mesma ampliação dos cortes.

Para a determinação do número de ilhéus por unidade de superfície (N_A) foram contados, em todas as fotografias, respeitando a regra de Gundersen, os perfis de ilhéus observados e medidos nos seus maiores diâmetros perpendiculares.

Para a determinação do número de ilhéus por unidade de volume - densidade numérica (N_V) - foram utilizados métodos estereológicos - o método clássico (Weibel) e o método do dissector (Sterio, 1984) - a partir das provas fotográficas, já descritas.

O método de Weibel utiliza a fórmula:

$$N_v = \frac{N_A}{D + T}$$

onde N_A representa o número de perfis de ilhéus por unidade de superfície de tecido pancreático; D é o diâmetro médio dos ilhéus, calculado pela média dos diâmetros máximos perpendiculares e T a espessura dos cortes (espessura nominal utilizada 5 μm).

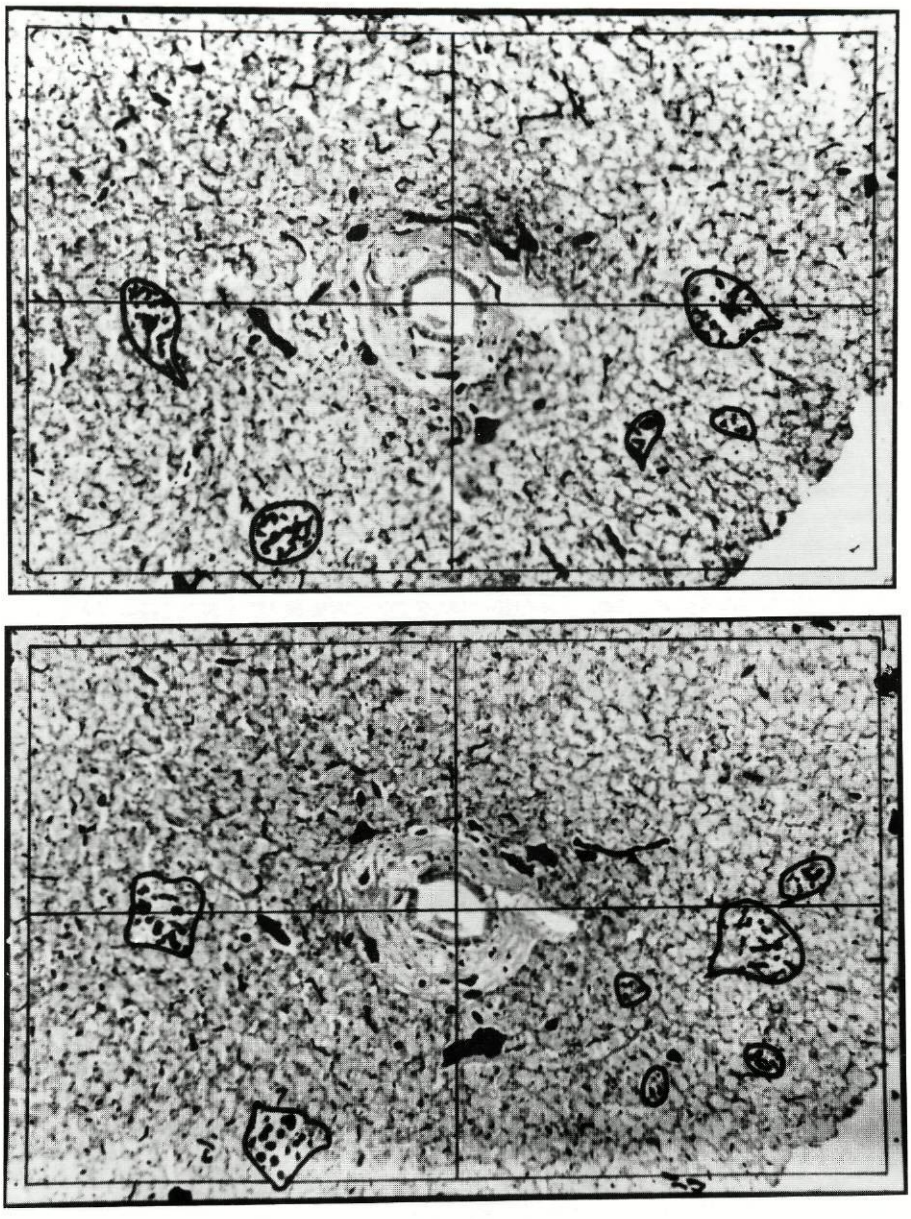


Figura 15- Par de fotografias de uma mesma área em que a referência utilizada foi um canal excretor, colocado no centro da fotografia. A área teste utilizada está sobreposta sobre as fotografias, em que se podem ver vários perfis de ilhéus, assinalados no seu perímetro. *Pâncreas do cão IV. Área dorsal. Cortes de parafina. HE. x10. Redução para 60 % do tamanho real.*

O dissector é um método de contagem do número de partículas independente do seu tamanho, forma e orientação e ainda do plano de secção dessas partículas (Sterio, 1984). São utilizados dois cortes paralelos separados por uma distância conhecida; o primeiro é designado como "reference section" e o segundo por "look-up section". A distância entre os cortes foi de 30 μm (6 secções de 5 μm cada) por ser a dimensão média das partículas sempre superior a 30 μm; consideram-se como partículas os ilhéus de Langerhans, sendo os seus perfis identificados nos cortes, quer pelas características das suas células, quer pelo preenchimento dos seus sinusóides pela tinta da China. Identificam-se os perfis presentes no primeiro destes cortes e, destes, os que desaparecem no segundo. Em cada dissector utilizaram-se alternadamente como corte de referência cada um dos cortes de cada par, duplicando assim a eficiência do método (Sterio, 1984).

De cada parte do pâncreas utilizaram-se os 10 pares de cortes preparados para aplicar este método, totalizando 20 dissectores por animal no pâncreas dorsal e igual número no pâncreas ventral.

Foi aplicada a fórmula (Sterio, 1984):

$$N_V = \frac{M^2}{A \times h} \times \frac{\sum_{i=1}^{n} N_i^{(+)}}{\sum_{j=1}^{n} P_j}$$

em que M é a ampliação final, A a superfície de cada área teste, h a altura de cada dissector, $N_i^{(+)}$ o número total das partículas que desaparecem nos dissectores e P_j o número total das áreas teste.

Neste estudo: M = 104; h = 0,030 mm e A = 12780 mm^2

Para cada área - dorsal e ventral - os resultados foram expressos em média ± desvio-padrão. Para comparação dos resultados utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. As diferenças foram consideradas significativas para $p<0,05$.

Da área dorsal do pâncreas de um destes cães, foi seleccionado um ilhéu e obtidas fotografias de todos os cortes seriados onde era possível visualizar perfis deste ilhéu. Estas fotografias passaram a representar cortes do ilhéu separados de 5 μm. Todas as fotografias foram orientadas usando como referência os vasos mais representativos da região onde se situa o ilhéu. As fotografias foram fotocopiadas e ampliadas de 1,2 vezes; este factor de ampliação foi calculado de modo a corresponder à mesma relação entre os 5 μm de separação entre os cortes e os 3 mm de espessura da placa de cartão em que o contorno de cada fotografia foi recortado. Os contornos traçados na placa de cartão foram sobrepostos respeitando a orientação previamente definida (Lima, 1983).

4. RESULTADOS

O nosso estudo incidiu sobre:

- A macroanatomia dos vasos e dos canais excretores pancreáticos;

- A microanatomia vascular;

- O arranjo arquitectónico do lóbulo pancreático e dos ilhéus de Langerhans.

Para melhor facilidade de exposição, dividimos os resultados obtidos em dois sub-capítulos: um sobre os aspectos macroscópicos e outro sobre os aspectos microscópicos da glândula.

4.1 MACROANATOMIA

Para facilitar a leitura dos nossos resultados, definimos as designações que vamos utilizar para descrever os diversos vasos envolvidos na vascularização do pâncreas. Esta definição prévia torna-se necessária por várias razões:

1ª A *Nomina Anatomica* é omissa em relação a alguns vasos intrínsecos à vascularização da glândula. Sirva de exemplo a artéria que designamos por pancreática média, saída do bordo esquerdo da artéria gastroduodenal e distribuindo-se na área da cabeça e do istmo do pâncreas;

2ª A *Nomina Anatomica* adopta designações de alguns vasos, por exemplo, as artérias pancreáticas dorsal e inferior, por critérios meramente topográficos ou descritivos. Porque procurámos neste trabalho dar maior relevo aos vasos em função do território que irrigam, preferimos designações como pancreática ístmica atribuida àqueles vasos que se distribuem essencialmente no istmo da glândula;

3ª Algumas designações adoptadas pela *Nomina Anatomica* são confusas e não ajudam em nada a simplificar uma matéria já de si complexa pela grande variedade natural das estruturas descritas. É disso exemplo a designação de artérias supraduodenais superiores atribuida às pancreático-duodenais superiores. Por esta razão adoptamos esta última designação.

As razões para a utilização de diferentes designações são apresentadas e discutidas em capítulo próprio. Na Figura 16, representamos os vasos arteriais pancreáticos e as designações que utilizaremos.

4.1.1 Vascularização Arterial

O método de injecção-corrosão foi aplicado em 111 peças provenientes de cadáveres humanos, para estudo da distribuição dos vasos arteriais e venosos e dos canais excretores pancreáticos. A técnica complementar de injecção-dissecção-corrosão foi utilizada em 23 destas 111 peças. Dezanove moldes foram regeitados por apresentarem deficiências de preenchimento e/ou roturas que prejudicavam o seu ulterior estudo. Em 4 moldes foram apenas injectados os canais excretores pancreáticos. A vascularização arterial foi estudada em 88 moldes.

O pâncreas recebe o seu sangue arterial de dois grandes sistemas vasculares, as duas primeiras artérias digestivas: o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior.

Ramos do Tronco Celíaco

No início deste estudo, preferimos injectar selectivamente as próprias artérias pancreáticas, pelo que não nos foi possível estudar o tronco celíaco nos moldes preparados nessa altura (37 casos). Só nos últimos anos, passámos a injectar ou a aorta ou o tronco celíaco.

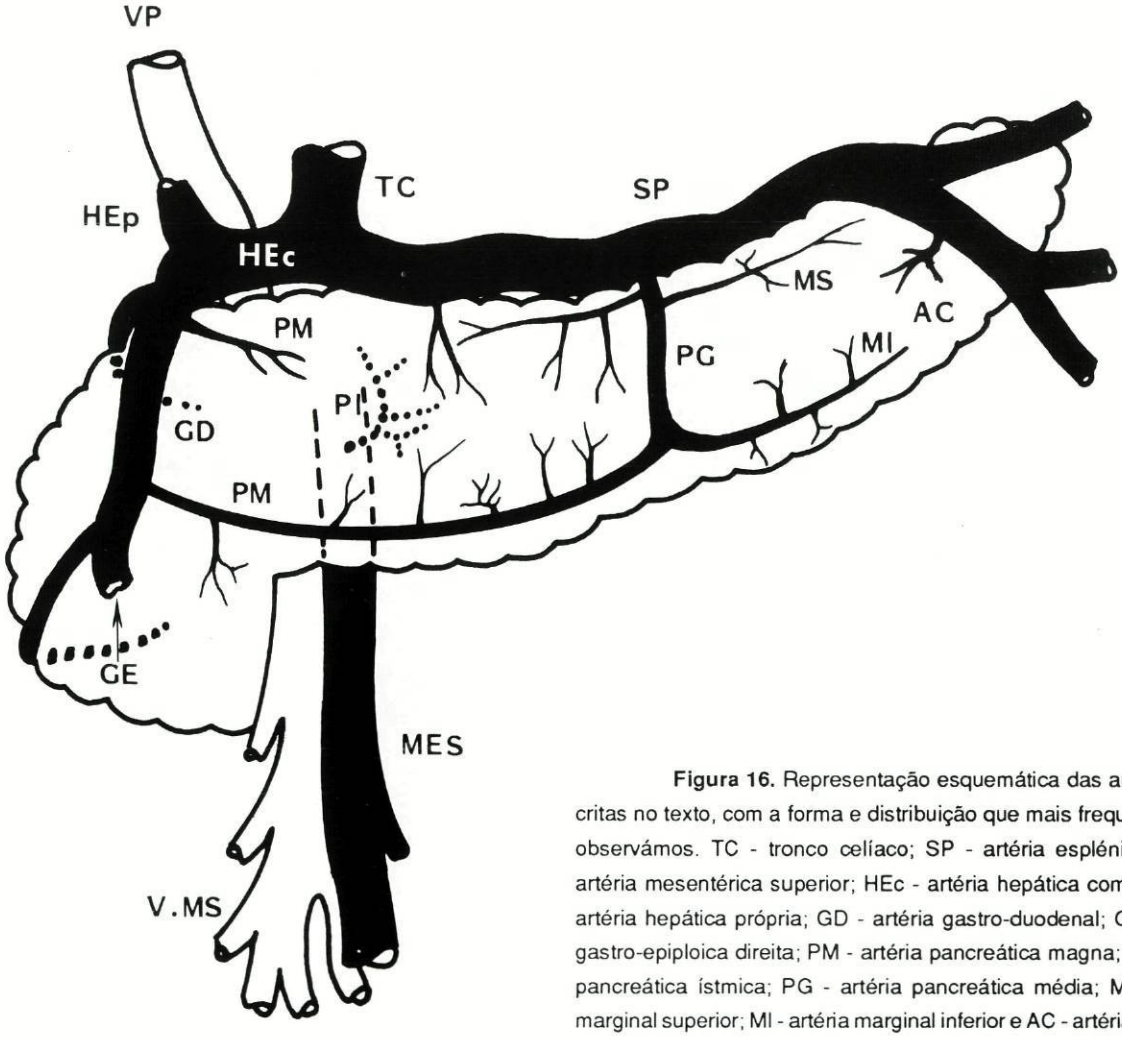


Figura 16. Representação esquemática das artérias descritas no texto, com a forma e distribuição que mais frequentemente observámos. TC - tronco celíaco; SP - artéria esplénica; MES - artéria mesentérica superior; HEc - artéria hepática comum; HEp - artéria hepática própria; GD - artéria gastro-duodenal; GE - artéria gastro-epiploica direita; PM - artéria pancreática magna; PI - artéria pancreática ístmica; PG - artéria pancreática média; MS - artéria marginal superior; MI - artéria marginal inferior e AC - artéria da cauda.

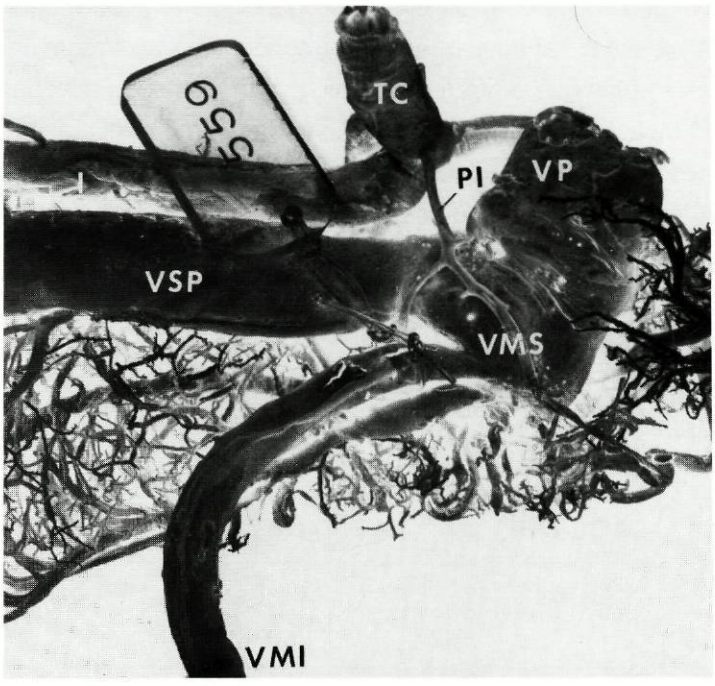


Figura 17. Artéria pancreática ístmica (PI) com origem na face posterior do tronco celíaco (TC), dividindo-se em 2 ramos terminais, por trás da confluência das veias esplénica (VSP) e mesentérica superior (VMS). Veia porta (VP), veia mesentérica inferior (VMI). *Pâncreas humano. Fotografia da face posterior de molde vascular de Rodopax; peça nº 559.*

Obtivemos informação sobre o tronco celíaco em 51 casos. Em três casos não existia (fichas nº 414, 538 e 748): a artéria esplénica nascia directamente da aorta e dava a artéria gástrica esquerda como ramo colateral. A artéria hepática comum nascia na artéria mesentérica superior. Em 34 peças (66 %), o tronco celíaco não dava outros ramos senão os que classicamente se lhe descrevem. Nos restantes 12 moldes, além dos seus ramos habituais, o tronco celíaco dava origem a artérias pancreáticas (Fig 17).

Em 11 casos (21 %), do tronco celíaco nasciam artérias pancreáticas ístmicas (ou pancreáticas dorsais) e em 1 caso uma artéria pancreático-duodenal inferior acessória.
Observámos igualmente, em 5 casos, a emergência de ramos intestinais provenientes do tronco celíaco.

O tronco celíaco dá ramos ao pâncreas através de dois dos seus ramos terminais: hepática comum e esplénica. Nunca vimos a artéria gástrica esquerda dar ramos para o pâncreas, o que não deixa de corroborar os conhecimentos da embriologia.

Artéria Esplénica e sua Ramescência

Em 87 peças foi possível estudar a artéria esplénica, a sua origem, o seu trajecto, as suas relações, os seus ramos e o seu território vascular.

Verificámos que a artéria esplénica tinha origem no tronco celíaco em 84 peças e em 3 nascia directamente da aorta. Caminha ao longo do bordo superior do corpo do pâncreas até se dividir nos seus ramos terminais, na maior parte dos casos, antes da artéria atingir a cauda do pâncreas (73 %). Nas 72 peças (84 %) em que a artéria esplénica se encontrava preenchida completamente em toda a sua extensão, verificámos que o início da divisão da artéria se dava a uma distância média de 1,9 cm da extremidade esquerda da glândula (mínimo 0 cm; máximo 7 cm).

O seu trajecto em relação ao bordo superior do pâncreas é variável. Se imaginarmos o conjunto do corpo e da cauda do pâncreas dividido em três terços, um proximal ou direito, junto ao istmo, um distal ou esquerdo, correspondente à cauda e um intermédio ou médio, entre aqueles dois, verificamos que a artéria esplénica varia, nas suas relações com o pâncreas, ao longo de toda a sua extensão. No 1/3 direito ou proximal do corpo pancreático, a artéria situa-se mais vezes ao nível do bordo superior da glândula (46 %) (Quadro II); no 1/3 intermédio do corpo, a artéria esplénica caminha acima do bordo superior da glândula (55 %); e no 1/3 esquerdo ou distal, a artéria esplénica está ainda mais frequentemente acima do pâncreas (61 %).

Relação com o bordo sup. do pancreas	1/3 Direito	1/3 Médio	1/3 Direito
ACIMA	28 casos (32%)	48 casos (55%)	53 casos (61%)
AO NÍVEL	40 casos (46%)	28 casos (32%)	26 casos (30%)
ABAIXO	19 casos (22%) [6,31 mm]	11 casos (13%) [5,8 mm]	8 casos (9%) [8,12 mm]
	87	**87**	**87**

QUADRO II. Relações da artéria esplénica com o bordo superior do pâncreas. O corpo do pâncreas é dividido em 3 terços, direito, médio (ou intermédio) e esquerdo e, em cada um, é representado o nº de casos em que a artéria se encontra acima, ao nível ou abaixo do bordo e, em média, a quantos milímetros (nº representado entre parêntesis rectos).

No seu trajecto ao longo da glândula, a artéria dá múltiplos e finos ramos para o pâncreas que agrupámos em número e calibre interno como se mostra no Quadro III. Na maior parte dos casos (70%), da artéria esplénica não sai nenhum ramo grosso ou apenas 1 ramo de calibre superior a 2 mm e 1 a 5 ramos finos, de calibre inferior a 2 mm. Em 45 % dos pâncreas estudados (39 peças), não se encontra nenhum ramo grosso e em 38 moldes apenas um (44 %).

Os ramos que a artéria esplénica dá ao pâncreas têm geralmente um trajecto verticalmente descendente e deles saem ramos colaterais mais ou menos horizontais que, por sua vez, dão pequenos ramos, que se dispõe à maneira dos dentes de um pente (Fig 18). Quantos mais ramos da artéria esplénica se distribuem pelo corpo do pâncreas, menos ramos com morfologia diferenciada se encontram, designadamente a artéria *pancreatica magna* ou as artérias marginais.

Há muitos anos, Haller descreveu um vaso que denominou de artéria *pancreatica magna* e que, sendo ramo da artéria esplénica, se destaca das demais pelo seu maior calibre e por se distribuir na região média do pâncreas. Tem um trajecto vertical e divide-se a diferentes alturas em 2 ramos terminais que divergem em ângulo recto (Fig 19).

Nº Ramos Finos \ Nº de Ramos Grossos	0	1	2	3	4	5	6	TOTAIS
0	-	3	1	-	-	-	-	4
1	1	5	-	-	-	-	-	6
2	8	8	3	2	-	-	-	21
3	4	6	1	-	-	-	-	11
4	6	8	3	-	-	-	-	17
5	9	3	-	-	-	-	-	12
6	4	2	-	-	-	-	-	6
7	5	3	-	-	-	-	-	8
8	1	-	-	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1	-	-	-	-	-	-	1
TOTAIS	39	38	8	2	-	-	-	87

QUADRO III. Representação dos 87 casos em que a artéria esplénica foi estudada e o nº de ramos que ao pâncreas distribui. Ramos finos = calibre interno < 2 mm. Em sombreado representam-se os 70 % dos moldes em que a artéria envia ao pâncreas 0-1 ramos grossos e 1-5 ramos finos.

Encontrámos a artéria *pancreatica magna* em 46 peças (52,8 %). No Quadro IV, é representada a presença desta artéria nos três terços em que dividimos o corpo da glândula, bem como a sua distribuição pelas faces anterior ou posterior. É mais vezes encontrada no 1/3 médio da glândula (20 em 46 casos; 43,4 %) e no 1/3 esquerdo (15 em 46; 32,6 %). Mais frequentemente, distribui-se pela face posterior da glândula (27 casos; 58,7 %) e a sua bifurcação em ângulo recto verifica-se mais vezes em posição alta, isto é, mais perto do bordo superior do que do inferior do corpo do pâncreas (30 casos; 65,2%). Em 13 % dos casos, os seus ramos terminais esgotam-se irrigando o corpo da glândula sem assumir qualquer padrão mas, nos restantes, vão contribuir para a formação de outros arranjos vasculares habitualmente descritos no pâncreas. É assim que, em 11 casos (24 %), os ramos terminais da artéria *pancreatica magna* vão contribuir para a formação da artéria marginal superior do corpo do pâncreas; em 26 casos (57 %), a artéria termina formando, para um e outro lado, ao longo do bordo inferior do corpo do pâncreas, a artéria marginal inferior; e, finalmente, em 3 casos (7 %) um dos ramos terminais da *pancreatica magna* vai formar a artéria da cauda do pâncreas.

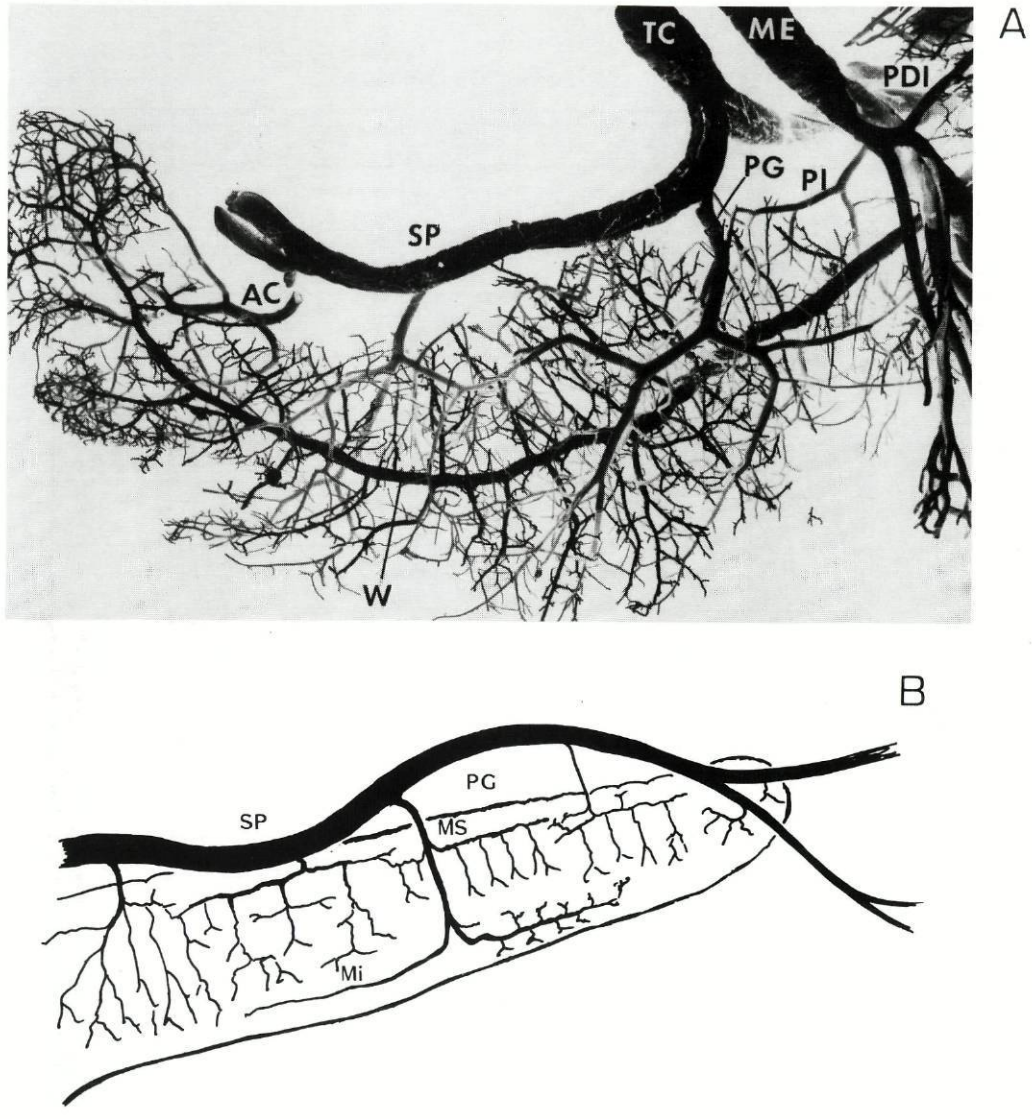


Figura 18. Distribuição em pente dos ramos pancreáticos da artéria esplénica. **A**. *Pâncreas humano; face posterior de molde de Rodopax; peça nº 750*). **B**. representação esquemática.

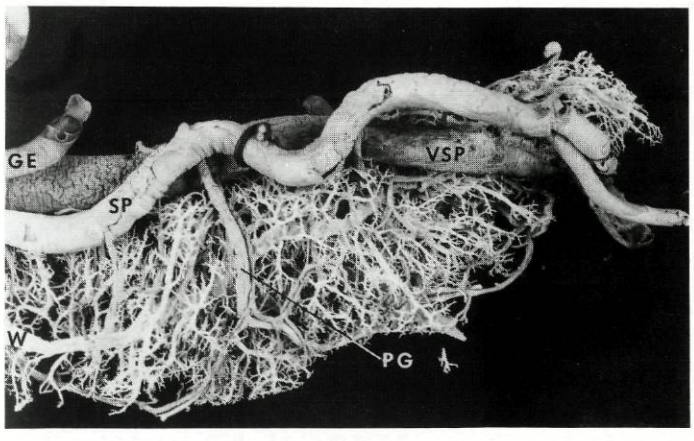


Figura 19. Distribuição da artéria *pancreatica magna* (PG). Art. esplénica (SP), veia esplénica (VSP). *Pâncreas humano; fotografia da face posterior de molde de Rodopax; peça nº 679.*

BIFURCAÇÃO DA ARTÉRIA ESPLÉNICA

	Face	alta	baixa	TOTAIS	
Terço Direito	Anterior	1	1	2	11
	Posterior	5	4	9	
Terço Médio	Anterior	7	2	9	20
	Posterior	10	1	11	
Terço Esquerdo	Anterior	2	6	8	15
	Posterior	5	2	7	
	TOTAIS	30	16	46	46

QUADRO IV. Representação das características das 44 artérias pancreáticas magnas estudadas, quanto à sua localização, forma de divisão e destino dos seus ramos.

De um modo geral, quando presente, a artéria *pancreatica magna* é o ramo de maior calibre que se distribui pelo corpo do pâncreas. Apenas em 3 casos isto não se verificou: nestes casos, uma artéria da cauda, uma artéria pancreática ístmica (pancreática dorsal) e, no 3º caso, uma artéria sem qualquer característica específica, eram os ramos de maior calibre que irrigavam o corpo do pâncreas.

Os ramos terminais da artéria esplénica que ao baço se dirigem, dão ramos à cauda do pâncreas em 58 % das peças observadas, confirmando a conhecida proximidade entre o hilo esplénico e a cauda e a possibilidade de lesão desta nas esplenectomias por traumatismo.

Em cerca de metade das peças estudadas (40 %), a cauda do pâncreas é irrigada por múltiplos pequenos ramos, sem que se possa dar qualquer relevo a qualquer deles. Mas nos restantes 52 casos, verificámos existir uma pequena artéria que, pela área que irriga, merece um destaque especial e a que foi dado o nome de artéria da cauda do pâncreas. A sua origem é variável e encontrámo-la num dos ramos terminais da artéria esplénica, em 28 casos (54 %); na própria artéria esplénica, em 16 casos (31 %); na gastro-epiplóica esquerda, em 4 moldes (7 %); na *pancreatica magna*, em 3 casos (6 %); e, finalmente, na artéria marginal superior, num caso (2 %).

Na espessura do corpo do pâncreas, a poucos milímetros dos bordos inferior e superior (cerca de 5 mm), existem frequentemente duas artérias marginais - inferior e superior -que se distribuem ao longo do corpo e da cauda. A marginal inferior existe em 68 % e a marginal superior, em 61 % dos

moldes estudados. Estas artérias não abrangem em geral todo o corpo do pâncreas e o seu comprimento médio é, para a artéria marginal inferior, de 57 mm e, para a superior, de 47 mm. A sua posição em relação aos três terços em que dividimos o corpo do pâncreas é naturalmente variável, podendo dizer-se que a artéria marginal inferior está mais uniformemente representada em todo o corpo embora predominando no terço médio (Quadro V). Esta distribuição é devida, como ulteriormente descreveremos, à presença de uma artéria pancreática média que se alonga para o corpo do pâncreas, ou de uma artéria pancreática inferior, proveniente da artéria mesentérica superior. A maior prevalência da marginal superior no 1/3 esquerdo deve-se à existência da artéria *pancreatica magna* que, como já vimos, em 24 % dos casos termina formando a marginal superior (Fig 20 e Fig 16). As artérias marginais inferior e superior habitualmente não coexistem. O Quadro VI mostra que em 35 das 59 vezes que encontrámos a artéria marginal inferior, a marginal superior não estava presente; *vice versa*, em 19 dos 53 moldes em que havia marginal superior, faltava a marginal inferior.

	TERÇOS		
ARTÉRIAS	**DIREITO**	**MÉDIO**	**ESQUERDO**
MARGINAL SUPERIOR	17	3	30
MARGINAL INFERIOR	37	42	30
TOTAIS	54	76	60

Quadro V. Distribuição das duas artérias marginais superior e inferior, relativamente aos terços proximal (direito), intermédio e distal (esquerdo) do corpo do pâncreas.

As artérias marginais superior e inferior podem ter origem em uma ou em duas das artérias que podem distribuir-se pelo corpo do pâncreas: artéria esplénica, artéria *pancreatica magna*, artéria pancreática ístmica, artéria pancreática média e artéria da cauda.

É mais frequente que a artéria do bordo superior tenha origem numa só artéria (43 casos; 81%) do que a marginal inferior, que apenas em 32 casos (54 %) se forma a partir de uma só artéria (Quadro VII). A artéria esplénica é o vaso que mais vezes contribui para a formação da artéria marginal superior, fazendo-o sozinha em 23 casos e juntamente com outras artérias, noutros três. Segue-se-lhe a *pancreatica magna* que dá origem à marginal superior, em 19 casos. A marginal inferior já tem uma origem mais variada. Em 29 casos nasce na artéria *pancreatica magna*, só ou com outras artérias, em 22 casos na artéria pancreática ístmica e em 21 casos na artéria pancreática média. Por outras palavras, pode dizer-se que é mais frequente encontrar-se a artéria marginal superior como um vaso independente e bem individualizado, enquanto que a marginal inferior, embora

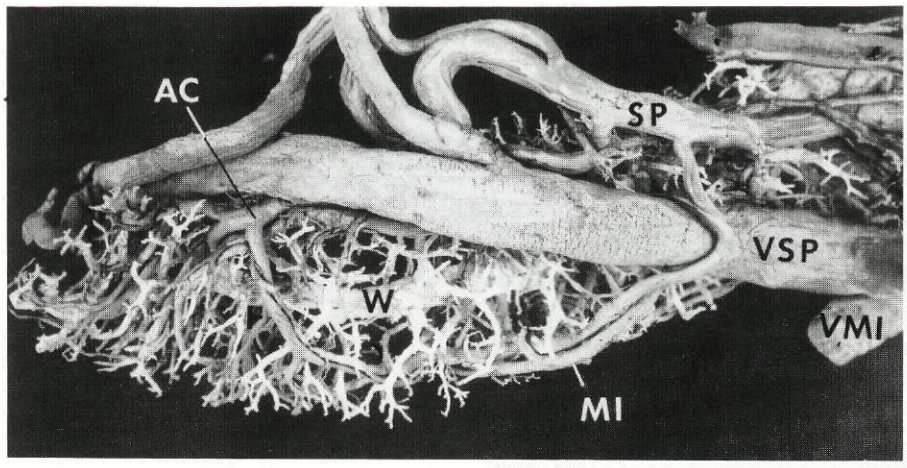
mais vezes presente, é mais frequentemente o produto ou o arranjo resultante da junção de vasos terminais de outras artérias.

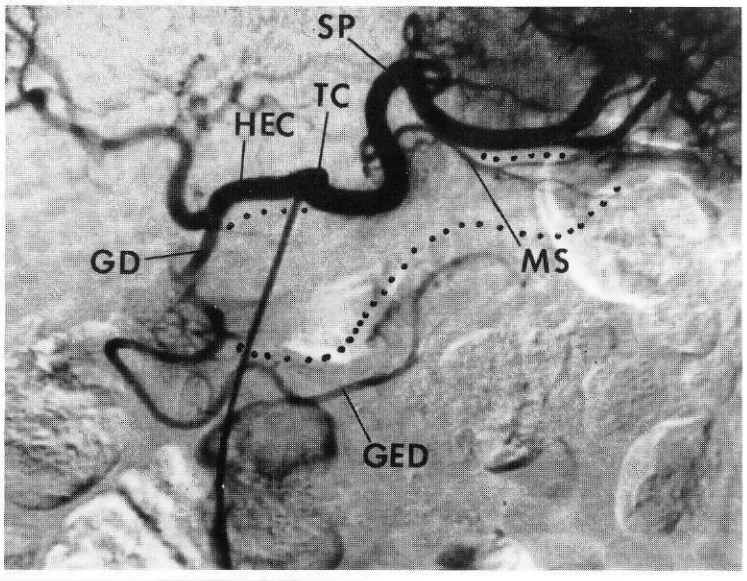
MARGINAL SUPERIOR
TERÇOS

MARGINAL INFERIOR	AUSENTE	D	M	E	DM	ME	DE	D		
AUSENTE	10	1	5	3	5	3	-	2	19	
DIREITO	3	1	2	2	-	2	-	-	10	
MÉDIO	3	-	-	-	-	1	-	1	5	
ESQUERDO	4	-	-	2	-	-	-	-	6	
DTO.MÉD	7	-	4	2	-	-	1	-	14	
MÉD.ESQ	5	1	1	1	-	2	-	1	11	
DTO.ESQ	-	1	-	-	-	-	-	-	1	
DTO.MED.ESQ	3	-	1	4	1	1	-	2	12	59
	35	4	13	14	6	9	1	6	88	
								53		

Quadro VI. Representação da presença das artérias marginais nos terços proximal ou direito (D), intermédio ou médio (M) e distal ou esquerdo (E) do corpo do pâncreas; DM - direito e médio, ME - médio e esquerdo, DE - direito e esquerdo e DME - direito, médio e esquerdo. Marginal inferior - representada na vertical e Marginal superior - representada na horizontal.

Frequentemente (11 casos; 12 %), encontrámos ramos provenientes da artéria marginal inferior a saírem do pâncreas e a distribuirem-se pela raíz do mesocolon transverso. Encontrámos, no Cão, ramos com idêntica distribuição.





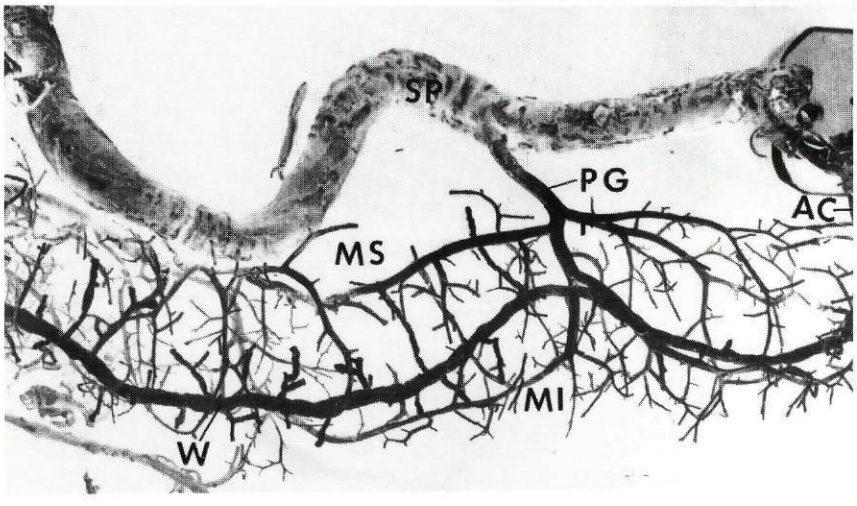


Figura 20. Artérias marginais dos bordos superior e inferior do pâncreas. **A**. Artéria marginal inferior com origem na artéria esplénica (SP) e cruzando por detrás a veia esplénica (VSP); AC - artéria da cauda, W - canal de Wirsung, MI - artéria marginal do bordo inferior, VMI - veia mesentérica inferior. *Pâncreas humano; fotografia da cauda do pâncreas (face posterior). Molde de Rodopax; peça nº 716.* **B**. Artéria marginal superior (MS). Artéria gastro-epiploica direita (GED). A tracejado, o contorno aproximado do pâncreas. *Arteriografia selectiva do tronco celíaco em doente com nesidioblastose difusa do adulto.* **C.** Artérias marginais dos bordos superior (MS) e inferior (MI), nascendo como ramos horizontais da artéria *pancreatica magna* (PG). Tronco celíaco (TC). *Pâncreas humano; fotografia do corpo do pâncreas. Molde de Rodopax; peça nº 710.*

ARTÉRIA	ORIGEM	MARGINAL INFERIOR	MARGINAL SUPERIOR
Pancreática Média	ISOLADA	8	2
	COM OUTRAS	21	6
Pancreática Ístmica	ISOLADA	10	5
	COM OUTRAS	22	8
Esplénica	ISOLADA	5	23
	COM OUTRAS	10	26
Pancreática Magna	ISOLADA	9	11
	COM OUTRAS	29	19
Artéria da Cauda	ISOLADA	-	6
	COM OUTRAS	2	3

Quadro VII. Origem das artérias marginais superior e inferior. ISOLADA - quando só a artéria referida à esquerda dá origem à marginal e COM OUTRAS -quando também outras das artérias da 1ª coluna participam na formação da marginal.

Artéria Hepática e sua ramescência

Das 145 peças colhidas em cadáveres humanos, 111 foram usadas para injecção-corrosão, nas quais 88 permitiram o estudo das artérias pancreáticas. Nestas, a artéria hepática pôde ser estudada em 81 casos.

Desde a sua origem no tronco celíaco até ao ponto onde dá a artéria gastroduodenal, a artéria hepática comum percorre um trajecto sensivelmente horizontal, marginando o bordo superior da cabeça do pâncreas. Em apenas 1 caso, a artéria foi encontrada a 6 mm abaixo daquele bordo e, em 6 casos, acima do mesmo, a distâncias variáveis entre 5 e 15 mm.

A artéria hepática cede ao pâncreas ramos que se distribuem, essencialmente, na metade superior da cabeça. Em 6 casos (7 %), encontrámos apenas delgados ramos distribuindo-se na área do bordo superior da cabeça do pâncreas. Em 13 casos (16 %), contudo, a artéria hepática comum dava ramos mais importantes para o pâncreas, adoptando a disposição de artéria pancreática ístmica. Estas artérias pancreáticas ístmicas saídas da artéria hepática comum são designadas na obra de

Testut como pancreática média, pancreática magna ou pancreática ístmica. Em dois moldes, na artéria hepática comum, tinham origem artérias pancreático-duodenais superiores. Em alguns casos (nº 501, 655 e 742) (Fig 21), estas colaterais eram mesmo as principais artérias pancreáticas, em termos de área de parênquima irrigado.

A artéria hepática própria e alguns dos seus ramos, ainda que raramente, podem também dar ramos para o pâncreas. Verificámos isto em 3 casos (4 %), em que artérias pancreático-duodenais superiores provinham ou da hepática própria (2) ou do seu ramo direito (1 caso).

ARTÉRIA	VARIAÇÃO	CASOS
Hepática comum	origem na mesentérica superior	3 (4 %)
hepática própria	bifurcação baixa	5 (6 %)
hepática direita	origem na mesent. sup. origem no tronco celíaco	4 (5 %) 1 (1 %)
Hepática esquerda	origem na gást. esquerda origem no tronco celíaco	1 1
gastro-epiplóica	origem na mesentérica sup.	1
cólica média	origem no tronco celíaco	1

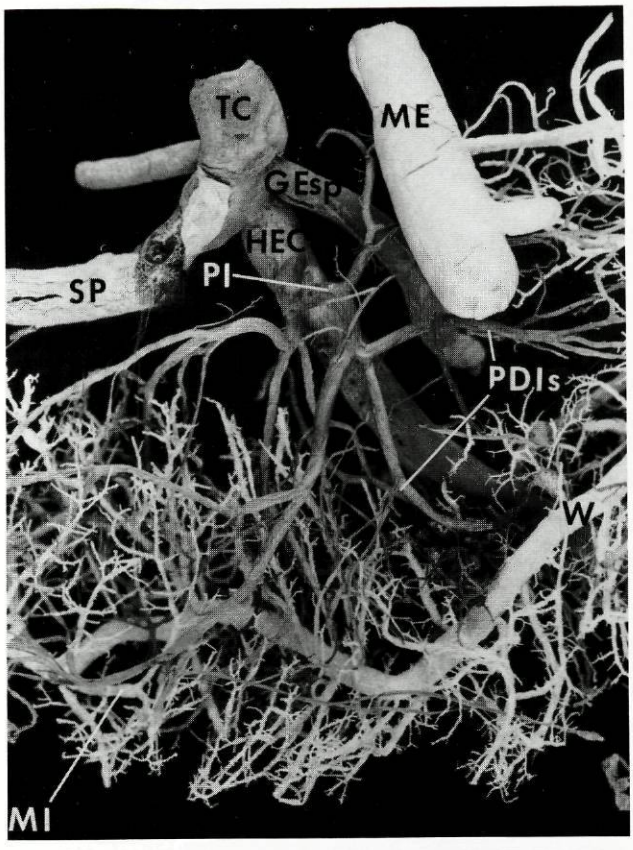
Quadro VIII. Principais variações encontradas na origem da artéria hepática e dos seus ramos.

Nas 81 peças em que pudemos estudar a artéria hepática e os seus ramos, verificámos uma distribuição "normal", clássica, deste sistema, em 64 casos (79 %).

Conforme se vê no Quadro VIII, a variação mais vulgar é a origem de artérias hepáticas na artéria mesentérica superior. Mais vulgarmente, é a artéria hepática direita (ou ramo direito da artéria hepática própria) que assim nasce mas, nos casos nº 414, 538 e 748, a própria artéria hepática comum saía da mesentérica superior, entre a origem desta artéria e a emergência do tronco das pancreático-duodenais inferiores. Estas artérias hepáticas com origem atípica, que ocorrem com uma frequência de 9 %, percorrem a face posterior da cabeça do pâncreas, num trajecto oblíquo para cima e para a direita, cruzando por trás o colédoco, até se colocarem à direita da via biliar principal para depois subir até ao hilo hepático. Em 3 destes 7 casos, em que ramos hepáticos tinham origem na mesentérica superior, o trajecto da artéria fazia-se por detrás da veia porta; nos restantes 4 casos, a

artéria passava entre a veia porta e a face posterior da cabeça do pâncreas. O trajecto retro-portal verificámo-lo quando a artéria tem origem mais alta, junto à raiz da mesentérica superior.

A segunda mais frequente das variações verificadas foi a bifurcação baixa da artéria hepática própria.



Pudemos ainda verificar que a artéria hepática esquerda (ou ramo esquerdo da artéria hepática própria) pode ter também origem atípica na artéria gástrica esquerda ou no próprio tronco celíaco, circunstância que se verificou num caso em que a artéria hepática direita tinha origem na artéria mesentérica superior, não existindo pois artéria hepática comum.

Figura 21. Artéria pancreática ístmica (PI) com origem na art. hepática comum (HEc). É o mais importante ramo arterial do pâncreas; irriga mais de metade do corpo e a maior parte da cabeça, porque dá as pancreático-duodenais inf. (PDIs). Tronco celíaco (TC), esplénica (SP), gástrica esquerda (G esq), marginal inferior (MI), e art. mesentérica superior (ME). *Pâncreas humano. Face post. de molde de Rodopax; peça nº 655.*

Sempre constante, a artéria gastroduodenal tem origem na artéria hepática comum ou na hepática direita, nos casos em que aquela não existe. Constatámos apresentar um comprimento médio de 27 mm (máximo 57; mínimo 10 mm) até, depois de dar os últimos ramos para o pâncreas e duodeno, continuar como artéria gastro-epiplóica direita. O seu trajecto é regular e constante, distribuindo-se na área abrangida pelo ângulo representado na Fig 22.

Em 71 moldes, a artéria gastroduodenal e a sua origem na artéria hepática comum estavam suficientemente bem preservadas para se poder medir o seu ângulo de saída. Verificámos que o seu valor médio é de 116° (máximo = 150° e mínimo = 95°).

Nos pâncreas observados, a artéria gastroduodenal foi encontrada assente sobre a face anterior da cabeça do pâncreas ou encastoada no próprio tecido pancreático ou ainda numa goteira nele aberta.

Se o ângulo de saída da artéria gastroduodenal da artéria hepática comum fôr mais fechado, perto dos 95°, a artéria não chega a cruzar o colédoco; pelo contrário, quando esse ângulo é mais aberto, a artéria gastroduodenal cruza o colédoco, passando muito perto, separada dele por apenas

alguns milímetros de tecido pancreático.

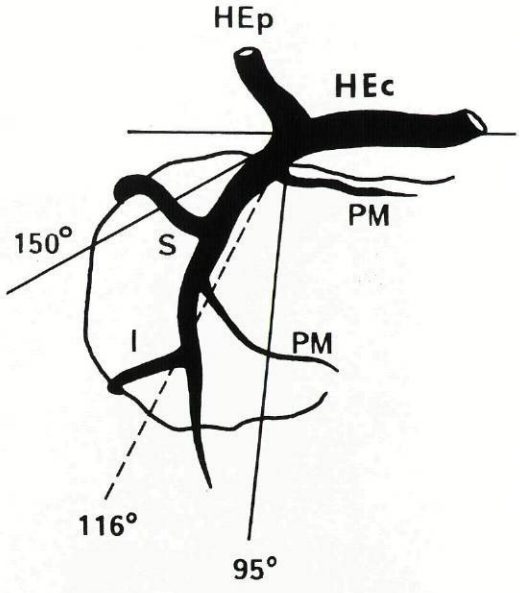


Figura 22. Representação esquemática da origem da artéria gastroduodenal e do seu ângulo de saída da hepática comum. A tracejado, o ângulo médio (116°) e, a cheio, os valores máximo (150°) e mínimo (95°) encontrados. Os pontos S e I correspondem às origens mais frequentemente observadas das artérias pancreático-duodenais superior e inferior, respectivamente. PM - art. pancreáticas médias, na sua origem na art. gastroduodenal. HEp - Art. hepática própria. HEc - Art. hepática comum.

A artéria gastroduodenal dá ramos para o pâncreas e o duodeno; além de pequenos ramos, dá as artérias pancreaticoduodenais superiores, posterior e anterior e as artérias pancreáticas médias.

As artérias pancreático-duodenais superiores são habitualmente duas (55 em 81 casos; 68 %) - uma anterior e inferior e outra posterior e superior - e têm normalmente origem na artéria gastroduodenal, nascendo nela em pontos separadas. Apenas em 2 casos (nº 710 e 724), nasciam ambas de um tronco comum. No molde nº 717, uma das artérias pancreático-duodenais (a posterior e superior) tinha origem na artéria hepática própria. Verificámos que, na maior parte dos casos, as artérias pancreático-duodenais superiores nasciam na artéria gastroduodenal em pontos praticamente constantes. A artéria postero-superior nascia a cerca de 1 cm da origem da artéria gastroduodenal, das suas faces direita ou posterior, um pouco abaixo do bordo superior da cabeça do pâncreas. A artéria antero-inferior nascia igualmente na face direita da artéria gastroduodenal, 2 a 3 cm abaixo da artéria postero-superior, pouco antes de a gastroduodenal se separar da cabeça do pâncreas para dar a artéria gastro-epiplóica direita (Fig 22). Assim é que, na face anterior da cabeça do pâncreas, entre o trajecto da artéria gastroduodenal e o bordo interno da 2ª porção do duodeno, é maior a probabilidade de encontrar vasos de calibre maior que provoquem hemorragias mais inoportunas, quando, por exemplo, se abordam tumores desta região.

Em 23 casos (28 %), além das duas artérias pancreático-duodenais superiores habituais, encontrámos mais um vaso, uma artéria pancreático-duodenal superior acessória. Estas 23 artérias pancreático-duodenais superiores acessórias têm, em geral, origem na própria artéria gastroduodenal. São excepção: 3 casos em que nasciam de outra artéria pancreático-duodenal superior e dois casos em que provinham da artéria hepática comum (1) e da hepática própria (1). Em 3 moldes (4 %), puderam ser individualizadas 4 artérias pancreático-duodenais superiores, 2 principais e duas acessórias.

A artéria pancreático-duodenal postero-superior é o primeiro ramo colateral da artéria gastroduodenal, nascendo do vaso-mãe um pouco abaixo do bordo superior do pâncreas, por trás da primeira porção do duodeno. Cruza o colédoco pela frente e pela direita enviando-lhe frequentemente ramos, que se dispõe num trajecto ascendente. Mais abaixo, depois de contornar o bordo direito do pâncreas, já encostada à cabeça da glândula, volta a cruzá-lo, agora por detrás. Com esta disposição, a artéria pancreático-duodenal como que "dá o braço" ao colédoco, no dizer de Grégoire.

A artéria pancreático-duodenal antero-inferior é o último ramo colateral da artéria gastroduodenal, ou um dos ramos da sua bifurcação terminal, sendo o outro a artéria gastro-epiplóica direita. Desce encostada à face anterior da cabeça do pâncreas, escavando no próprio parênquima uma goteira ou mesmo um canal. No seu trajecto oblíquo para baixo e para a direita, acaba por encontrar o duodeno e caminha então, num trajecto mais ou menos extenso, no sulco entre a cabeça do pâncreas e o duodeno. Contorna também, por sua vez, o bordo inferior da cabeça do pâncreas e ganha a sua face posterior para, num trajecto horizontal, terminar anastomosando-se topo a topo com uma das artérias pancreático-duodenais inferiores.

Entre as duas artérias pancreático-duodenais superiores forma-se, algumas vezes, uma anastomose que foi pela primeira vez descrita por Evrard. Esta anastomose entre as duas arcadas atravessa a espessura do parênquima da cabeça do pâncreas, descrevendo, a maior parte das vezes, um trajecto oblíquo para diante e para baixo. Encontrámos este vaso em 18 dos 81 moldes em que a artéria hepática e os seus ramos foram injectados (22 %), sendo em dois casos esta anastomose dupla [note-se que esta incidência é muito diferente da encontrada por Calas (1955) que verificou a presença da anastomose de Evrard em 78 % das glândulas que estudou].

Do bordo esquerdo da artéria gastroduodenal saem também ramos que vão irrigar a face anterior da cabeça do pâncreas. Em 14 (17 %) dos 81 moldes em que foi possível estudar o sistema da artéria hepática, encontrámos apenas ramos muito delgados, difíceis de sistematizar, que partiam da artéria gastroduodenal. Nos restantes 83 % dos moldes (67 casos), verificámos a presença de artérias pancreáticas saindo do bordo esquerdo da artéria gastroduodenal, percorrendo obliquamente, para baixo e para a esquerda, a face anterior da cabeça do pâncreas, à qual cedem ramos. São artérias bem individualizadas e frequentemente longas, a ponto de atingirem o bordo inferior do istmo e do corpo do pâncreas, onde se continuam anastomosando-se com artérias ístmicas, ou contribuindo para formar a artéria marginal inferior (Fig 16). Designámos estes ramos da artéria gastroduodenal como artérias pancreáticas médias por se distribuirem pela região média do pâncreas, na porção central da cabeça da glândula e na área do istmo.

Em 31 dos 67 casos (46 %), a artéria gastroduodenal dava apenas uma artéria pancreática média, a maior parte das vezes, saindo em posição antero-inferior (21 casos), da parte distal da gastroduodenal, antes de esta artéria terminar dando a artéria gastro-epiploica direita. Em 36 casos (54 %), mais do que uma artéria pancreática média saía da gastroduodenal para o pâncreas (3 pancreáticas médias em dois casos e, nos restantes, duas). A forma de associação destas artérias e a sua posição em relação ao pâncreas estão representadas no Quadro IX.

As artérias pancreáticas médias terminam frequentemente anastomosando-se com uma das artérias do corpo do pâncreas. Na maior parte das vezes, fazem-no com uma artéria pancreática ístmica (38 casos), podendo também anastomosar-se com ramos terminais da artéria *pancreatica magna*, formem estes (9 casos) ou não (1 caso), a artéria marginal do bordo inferior do pâncreas. Quando a artéria pancreática média se anastomosa com os ramos terminais da *pancreatica magna*, forma uma arcada acessória na parte inferior e medial da cabeça do pâncreas que foi designada por Vandamme como arcada pré-pancreática e que observámos bem desenvolvida em 85 % dos moldes.

artéria pancreática média superior

artéria pancreática média inferior	AUSENTE	ANTERO-SUPERIOR	ANTERO-INFERIOR	POSTERO-SUPERIOR	POSTERO-INFERIOR	TOTAIS
AUSENTE	14	-	-	-	-	14
ANTERO-SUPERIOR	6	-	14	2	-	22
ANTERO-INFERIOR	21	14	2	1	-	38
POSTERO-SUPERIOR	2	-	-	-	-	2
POSTERO-INFERIOR	2	2	-	1	-	5
Totais	**45**	**16**	**16**	**4**	**-**	**81**

QUADRO IX. Distribuição das artérias pancreáticas médias em função das duas faces anterior e posterior do pâncreas e em relação aos bordos superior e inferior. Nas linhas horizontais representam-se as posições das artérias pancreáticas médias inferiores, mais perto do bordo inferior do pâncreas e, nas colunas verticais, representam-se as pancreáticas médias superiores. Estas estão ausentes em 45 casos, enquanto que as inferiores só não estão presentes em 14 moldes.

Em alguns casos (peças nº 641 e 890) (Fig 23), a artéria pancreática média apresenta-se com tal desenvolvimento que se transforma na principal artéria pancreática.

Artéria mesentérica superior e sua ramescência

A artéria mesentérica superior contribui para a vascularização do pâncreas, dando as artérias pancreático-duodenais inferiores e artérias pancreáticas ístmicas, englobando nesta designação a artéria pancreática inferior.

Foi possível estudar a artéria mesentérica superior em 79 dos 88 moldes das artérias pancreáticas obtidos. Este vaso nasce da face anterior da aorta, exactamente por trás do istmo do pâncreas, dando nos primeiros 2 a 3 cm do seu trajecto, vários ramos colaterais para o pâncreas.

Frequentemente, os ramos pancreáticos provenientes da artéria mesentérica superior apresentam um trajecto particular, descrevendo uma curvatura em volta da artéria mãe, para depois se dirigirem para a face posterior da cabeça ou do corpo do pâncreas. Esta disposição peculiar que, por vezes, chega a dar o aspecto de um vaso a enrolar-se em volta da artéria mesentérica superior, resulta da própria posição desta artéria, passando encostada à face posterior do istmo do pâncreas (Fig 24).

Os vasos que descrevem esta curvatura fazem-no ora em volta da artéria, ora da veia, o que pode dificultar o acesso cirúrgico do pedículo vascular mesentérico. Os ramos que observámos a realizar essa curvatura são: uma artéria pancreática ístmica (11 casos - 28 %); o tronco das artérias pancreático-duodenais inferiores (12 casos - 31 %); uma das artérias pancreático-duodenais inferiores (9 casos - 23 %); uma artéria jejunal (6 casos - 15 %); e ainda uma artéria hepática com origem na mesentérica superior.

Nas 79 observações da artéria mesentérica superior, pudemos estudar as artérias pancreático-duodenais inferiores em 71 moldes. Verificámos haver uma única artéria pancreático-duodenal inferior em 2 casos (2,8 %). Na maior parte dos casos (62 em 71; 87,3 %), encontrámos 2 pancreático-duodenais inferiores e, em 7 moldes, encontrámos 3 destas artérias (9,8 %).

Estas artérias irrigam a parte posterior e inferior da cabeça do pâncreas, dispondo-se uma superiormente e outra inferiormente. A artéria que vasculariza a parte inferior da cabeça do pâncreas é de maior calibre que a superior. A superior é, em geral, mais posterior e anastomosa-se topo a topo com a pancreático-duodenal superior postero-superior; e a inferior, que frequentemente assume uma disposição mais anterior, anastomosa-se, de igual modo, com a sua congénere superior antero-inferior.

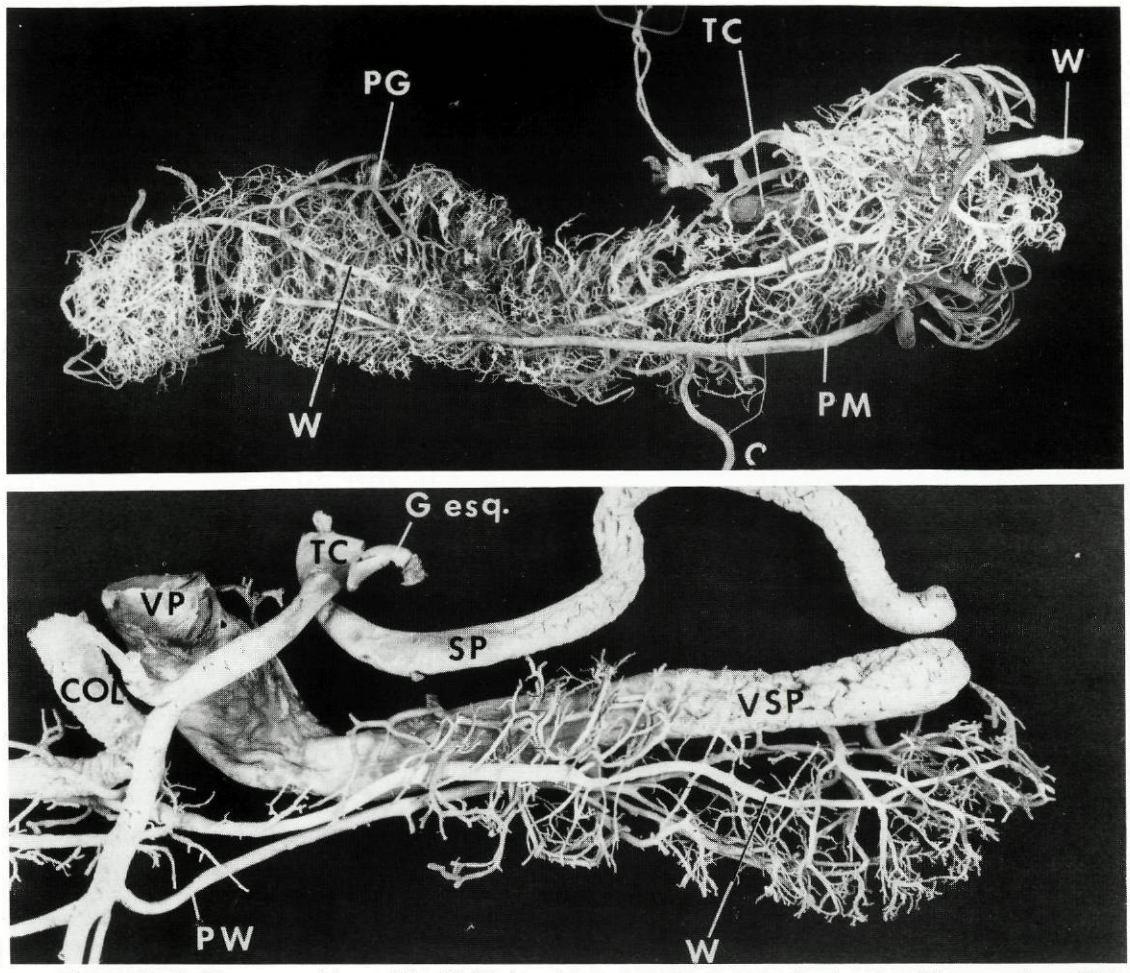


Figura 23. Artéria pancreática média (PM) irrigando quase todo o corpo do pâncreas. Tronco celíaco (TC), artéria esplénica (SP), gástrica esquerda (G esq), canal de Wirsung (W), colédoco (COL), veia porta (VP) e veia esplénica (VSP). *Pâncreas humanos. Fotografias de moldes vasculares de Rodopax; peças nº 641 (face posterior) e 890 (face anterior).*

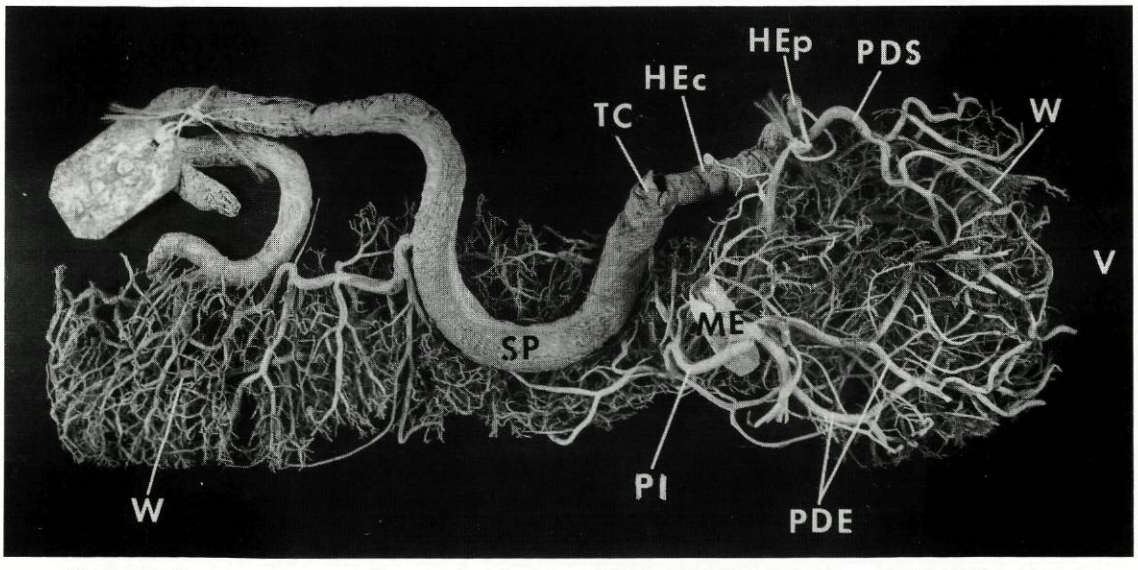


Figura 24. Uma artéria pancreática ístmica (PI) com origem na artéria mesentérica superior (ME) a enrolar-se em volta do tronco desta artéria. Tronco celíaco (TC), artéria esplénica (SP), artérias hepática comum (HEc) e própria (HEp), artérias pancreático-duodenais superior e posterior (PDS) e inferiores (PDE) e Wirsung (W). *Pâncreas humano. Fotografia de molde vascular de Rodopax; peça nº 499.*

As artérias pancreático-duodenais inferiores têm origem na própria mesentérica superior ou num dos seus primeiros ramos, por um tronco único (41 casos - 58 %), ou como ramos separados (30 casos - 42 %) (Quadro X).

Num total de 147 artérias pancreático-duodenais inferiores observadas nos 79 moldes, 71 tinham origem na artéria mesentérica superior, separadamente ou por um só tronco. Em 26 peças, 53 destes vasos nasciam de ramos da artéria mesentérica superior que se dirigiam ao tubo digestivo (artérias jejunais ou artérias cólicas médias). Treze artérias pancreático-duodenais provinham de artérias pancreáticas ístmicas. As artérias gastro-epiplóica direita, a esplénica e uma artéria hepática com origem na mesentérica superior, davam ao pâncreas, cada uma delas, uma pancreático-duodenal inferior. De notar ainda que, sendo em 7 pâncreas uma artéria pancreática ístmica a origem de 13 artérias pancreático-duodenais inferiores, a artéria pancreática ístmica torna-se, nesses casos, no mais importante ramo que a mesentérica superior dá ao pâncreas. Essa não é, contudo, a situação mais vulgar; habitualmente uma artéria pancreática ístmica dá origem a pancreático-duodenais inferiores de origens separadas (uma nascendo da pancreática ístmica e outra, por exemplo, da artéria mesentérica superior) e, por isso, essas pancreático-duodenais são usualmente ramos delgados. Estes vasos entram na cabeça do pâncreas na região do *processus uncinatus* e terminam anastomosando-se, topo a topo, com as suas congéneres, as artérias pancreático-duodenais superiores. Dispõe-se usualmente como uma inferior e outra superior (Fig 22).

Quando uma das artérias pancreático-duodenais inferiores tem origem separada na mesentérica superior, percorre, em regra, um trajecto mais anterior, passando pela frente do *processus uncinatus* e cruzando a parte inferior da cabeça do pâncreas para se anastomosar com a artéria pancreático-duodenal superior antero-inferior.

Das artérias pancreático-duodenais inferiores, a antero-inferior, ou perfura a cabeça do pâncreas de trás para a frente para se juntar com a terminação da artéria pancreático-duodenal superior antero-inferior, ou contorna o bordo inferior do pâncreas para terminar de igual modo.

A maior parte das artérias pancreático-duodenais inferiores penetram na espessura do parênquima da cabeça do pâncreas, pela sua face posterior, através do prolongamento retro-portal do pâncreas (Fig 26 B).

O *processus uncinatus* é irrigado por pequenos vasos arteriais e muito raramente (1 caso em 89) existe uma artéria individualizada que nele se distribui, a artéria do processo uncinado.

O istmo do pâncreas é a área da glândula que apresenta maior variabilidade na sua irrigação. Embora seja, em poucos casos, irrigado por pequenos ramos arteriais provenientes das artérias que irrigam a cabeça e o corpo da glândula, na maior parte das vezes, pudemos identificar uma artéria distribuindo-se nesta parte do pâncreas.

	Origem em tronco comum			Origens Separadas							
nº de PDI	ME	PI	RJ		ME	PI	RJ	GE	SP	HE aces	Totais
1	1		1								2
2	21	1	13	ME	8	1	5				
				PI	1	1					
				RJ		2	6	1	1	1	62
3	2	1	1	ME	2	1					7
Totais	24	2	15		10	5	12	1	1	1	
	41			30							71

Quadro X. Representam-se as origens das pancreático-duodenais inferiores (PDI) em função do seu número, origem num só tronco ou separadas e de que artérias provêm. ME - mesentérica superior, PI - pancreática ístmica, RJ - ramos jejunais, GE - gastro-epiplóica direita, SP - esplénica e HE acess. - artéria hepática acessória.

Designámos a artéria que se distribui na região do istmo do pâncreas por artéria pancreática ístmica. Englobámos neste grupo artérias que costumam receber outras designações como, a artéria pancreática dorsal, a artéria pancreática média de Theile e a artéria pancreática inferior de Testut. Com efeito, estas artérias têm em comum o facto de distribuirem o sangue que veiculam na área do istmo do pâncreas. A artéria pancreática dorsal, com origem na esplénica junto à sua raiz, ao dividir-se no parênquima pancreático no istmo e na área do corpo que lhe fica adjacente, comporta-se, na sua essência, como uma artéria ístmica com origem na artéria esplénica. A artéria pancreática média descrita por Theile e à qual Testut atribuiu várias designações (pancreática ístmica e pancreática magna), não é outra senão uma artéria pancreática ístmica com origem na artéria hepática. A artéria pancreática inferior de Testut, com origem na artéria mesentérica superior, é essencialmente uma artéria pancreática do istmo da qual um ramo se desenvolve mais, alongando-se pelo bordo inferior do corpo do pâncreas para ir formar uma artéria marginal do bordo inferior.

Observámos esta artéria pancreática ístmica em 74 dos nossos casos (84 %), abordando o istmo do pâncreas pela sua face posterior. Quando presente, é um ramo arterial bem definido (68 casos; 92 %). A sua forma é variada (Fig 25).

Embora variável, a forma da artéria pancreática ístmica, pode ser reduzida a três tipos: a forma de uma hidra (42 casos; 57 %), mais frequente quando a artéria aborda o istmo pela sua face posterior; de candelabro em posição invertida (17 casos; 23 %), quando a artéria aborda a glândula pelo seu bordo superior; de um candelabro em posição normal, quando a abordagem se faz pelo bordo inferior; ou imitando a forma de uma artéria *pancreatica magna* (10 casos; 14 %), quando nasce da raiz da artéria esplénica, ou do tronco celíaco.

A artéria pancreática ístmica pode ter várias origens (Quadro XI).

A artéria pancreática ístmica pode ter origem no tronco da artéria mesentérica superior (20 casos), na artéria esplénica (17 casos) e na artéria hepática comum (14 casos).

Quando nasce da artéria mesentérica superior, emerge da face anterior do tronco arterial e, após um curto trajecto (o que lhe dá a já referida forma de hidra), divide-se num ramalhete terminal em que os ramos abordam o istmo da glândula pela face posterior. Outras vezes adopta a forma de candelabro em posição normal em que um dos ramos laterais se alonga para a esquerda, pelo bordo inferior do corpo do pâncreas (artéria pancreática inferior).

Quando é a artéria esplénica o vaso-mãe, a artéria pancreática ístmica ou assume a forma de candelabro invertido, forma em que frequentemente vemos os seus ramos a cavalgar a veia esplénica (Fig 26 A), ou a forma de uma artéria *pancreatica magna* (caso em que é designada pela *Nomina Anatomica* como artéria pancreática dorsal) (Fig 26 C).

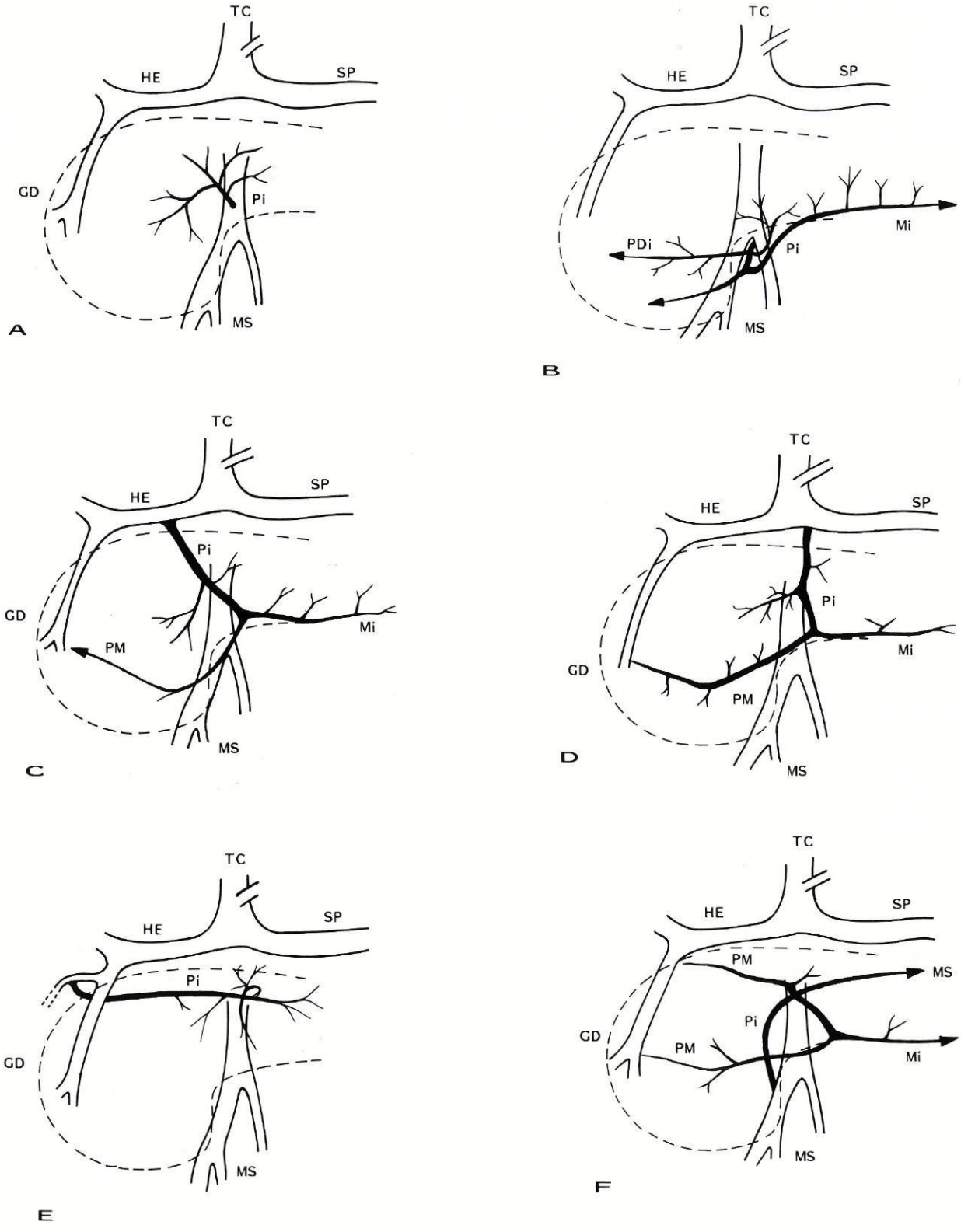


Figura 25. Formas que pode assumir a artéria pancreática ístmica: **a)** hidra, **b)** candelabro em posição normal, **c)** candelabro invertido, **d)** de artéria pancreatica magna e **e)** e **f)** outras.

DEFINIÇÃO	FORMA	ME	SP	HE	RJ	PDI	TC	GD	PM	TP	TOTAIS	
BOA	Hidra	13	8	9	4	3	-	-	-	2	39	
	Cand.	7	4	2	1	-	2	-	-	-	16	
	P.Magna	-	3	3	-	-	2	-	-	-	8	
	Outra	-	2	-	-	-	2	1	-	-	5	68
MA	Hidra	-	-	-	1	-	-	-	1	1	3	
	Cand.	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	
	P.Magna	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	
	Outra	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6
	Totais	20	17	14	6	3	8	1	1	4		74
AUSENTE												14
											TOTAL	88

Quadro XI. Origem das artérias ístmicas, em função da sua melhor ou pior definição e da sua forma. ME - mesentérica superior, SP - esplénica, HE - artéria hepática, RJ - ramos jejunais, PDI - pancreático-duodenal inferior, TC - tronco celíaco, GD - gastroduodenal, PM - pancreática média, TP - tronco das pancreático-duodenais inferiores.

Quando a artéria pancreática ístmica nasce da artéria hepática, em geral, divide-se logo após a sua origem e dá a pancreática ístmica e um ramo pancreático-duodenal que assume a forma de uma artéria pancreático-duodenal inferior, que vai anastomosar-se com uma das pancreático-duodenais superiores, formando uma arcada. Todas as origens são possíveis, a partir das várias artérias que integram o círculo que rodeia o pâncreas (Fig 26).

A artéria pancreática ístmica , embora se distribua essencialmente pelo istmo do pâncreas, assume frequentemente um comportamento expansivo, invadindo então os territórios arteriais adjacentes ou anastomosando-se com outras artérias: com a pancreática média e com os ramos terminais da artéria *pancreatica magna*.

A anastomose com a artéria *pancreatica magna* foi verificada em 38 peças (51 %) e, nestes casos, a pancreática ístmica dispõe-se como se se tratasse de uma artéria pancreática inferior.

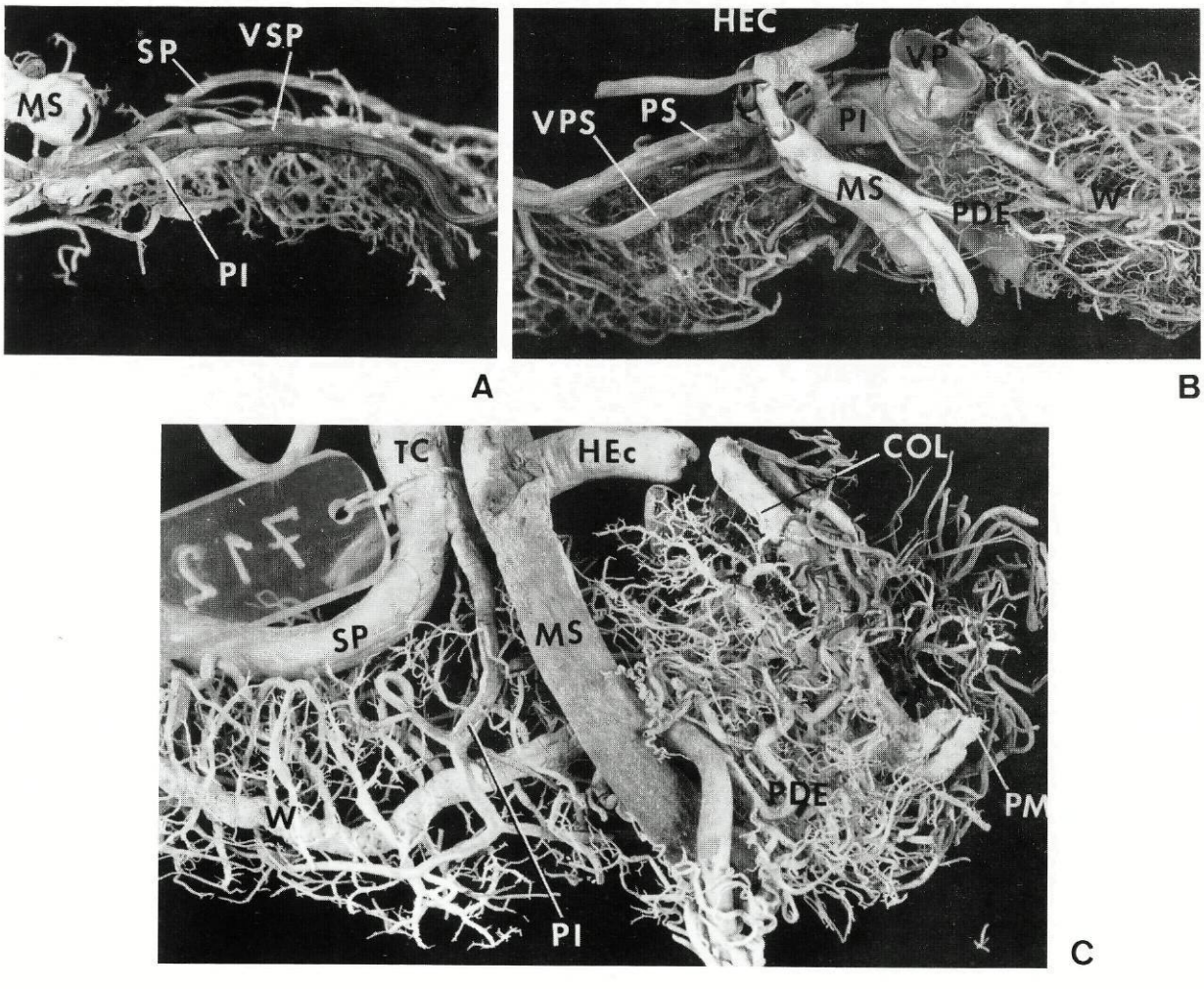


Figura 26. Exemplos de diferentes formas da pancreática ístmica, em função da sua origem. **A**. Origem na artéria esplénica a cavalgar a veia esplénica; **B**. Origem na artéria hepática. **C**. Com a forma de uma artéria *pancreatica magna*, nascendo do tronco celíaco (TC), distribuindo-se no istmo e bifurcando-se no bordo inferior; *Pâncreas humanos. Fotografias de moldes vasculares de Rodopax; Peças nº A. 538, B. 717 e C. 575.*

Quando a anastomose da artéria pancreática ístmica com as artérias vizinhas se faz com uma artéria pancreática média, forma uma arcada a que Vandamme (1968) chamou arcada pré-pancreática e que constitui um dos mais importantes sistemas anastomóticos entre os territórios da cabeça e do corpo pancreáticos.

As artérias pancreáticas ístmicas saídas da hepática comum ou do tronco celíaco são muitas vezes retro-portais, em todo ou em parte do seu trajecto. Nestas circunstâncias, parte do sangue da artéria ístmica destina-se ao prolongamento pancreático retro-portal, como se se tratasse de uma artéria pancreático-duodenal inferior acessória.

Tal como no estudo de Mellière (1968), também encontrámos artérias cólicas com origem na artéria pancreática ístmica (2 casos).

Arcadas arteriais

As artérias pancreático-duodenais superiores e inferiores anastomosam-se entre si, topo a topo, e dão lugar à formação de arcadas que envolvem a cabeça do pâncreas. Destas arcadas saem os ramos arteriais mais finos que se distribuem pelo tecido pancreático e, da curvatura que descrevem, partem os vasos que vão irrigar o duodeno. Esta disposição torna estes dois órgãos indissociáveis.

Observámos arcadas pancreáticas em todos os moldes (67 casos) em que obtivemos um bom preenchimento dos vasos arteriais da cabeça do pâncreas. A ocorrência mais vulgar (52 casos; 78 %) é haver duas arcadas arteriais; encontrámos 3 arcadas em 12 casos (18 %) e 4, em 3 casos (4 %). Quando existem mais do que duas arcadas, as arcadas acessórias são constituidas por:

. Uma artéria pancreático-duodenal superior acessória que, nascendo da gastroduodenal, forma uma arcada acessória até se anastomosar com uma das outras arcadas principais;

. Uma anastomose de Evrard, entre as duas pancreático-duodenais superiores que, pelo seu maior desenvolvimento, chega a formar uma arcada.

Esta 3ª arcada foi designada por Vandamme (1968) como arcada arterial intermédia.

As arcadas pancreático-duodenais são geralmente duas: uma postero-superior e outra antero-inferior (51 casos; 76 %). Este tipo de arranjo, em alguns casos, não se encontrou. Verificámos então: arcadas superior e inferior (14 casos; 21 %) e arcadas anterior e posterior (2 casos; 3 %).

Nos Quadros XII e XIII estão representadas as posições em que nos nossos moldes encontrámos as arcadas anterior e inferior (AI) e posterior e superior (PS). Neste quadro, podemos verificar que as arcadas têm origem em 80 % dos casos nos quadrantes anteriores e superiores e que terminam

ARCADA ARTERIAL ANTERO-INFERIOR

QUADRANTES

Trajecto	ASE	ASD	PSE	PSD	AID	AIE	PID	PIE
Inicial	17	31	3	1	10	11	1	1
%	23	41	4		13	15		
Médio I	1	11	-	2	39	1	12	-
%		17			59		18	
Médio II	-	-	1	6	2	4	41	13
%							61	19
Médio III	-	-	6	1	-	-	2	42
%								82
Final	-	-	-	-	-	-	-	2

QUADRO XII

ARCADA ARTERIAL POSTERO-SUPERIOR

QUADRANTES

Trajecto	ASE	ASD	PSE	PSD	AID	AIE	PID	PIE
Inicial	35	9	6	12	5	4	2	1
%	47	12	8	16				
Médio I	-	19	8	20	3	-	14	4
%		28	12	29			20	
Médio II	-	-	2	24	1	-	18	16
%				38			29	25
Médio III	1	-	14	-	-	-	11	19
%			31				24	42
Final	-	-	-	-	-	-	-	11
%								100

Quadros XII e XIII. Representação da posição de cada arcada e do seu trajecto na espessura do parênquima da cabeça do pâncreas. Imaginando a divisão da cabeça do pâncreas nos 3 planos que dividem o espaço, podemos definir na cabeça do pâncreas quatro quadrantes: ASE - anterior, superior, esquerdo; ASD - anterior, superior, direito; PSE - posterior, superior, esquerdo; PSD - posterior, superior, direito; AID - anterior, inferior, direito; AIE - anterior, inferior, esquerdo; PID - posterior, inferior, direito; PIE - posterior inferior, esquerdo. O início, as porções intermédias do trajecto e o fim de cada arcada são representados na coluna da esquerda. Arbitrariamente, designaram-se por médio I, médio II e médio III as porções intermédias do trajecto de cada arcada.

no quadrante posterior e inferior esquerdo (ver divisão por quadrantes na página 36). Os trajectos médios encontrados estão esquematicamente representados na figura 27. A arcada posterior e superior tem origem mais alta, na artéria gastro-duodenal, pouco depois da sua origem no ponto onde a artéria hepática comum passa a artéria hepática própria. No seu percurso descendente para a face posterior do pâncreas, torna-se mais rapidamente posterior do que a anterior e inferior; em geral, o trajecto percorrido pela arcada posterior e superior é mais central enquanto que o da arcada anterior e inferior se processa mais junto do duodeno.

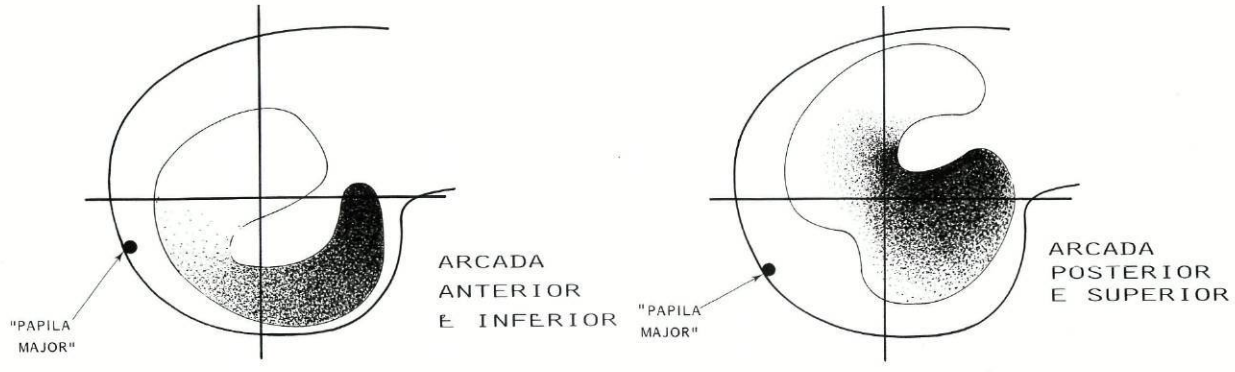
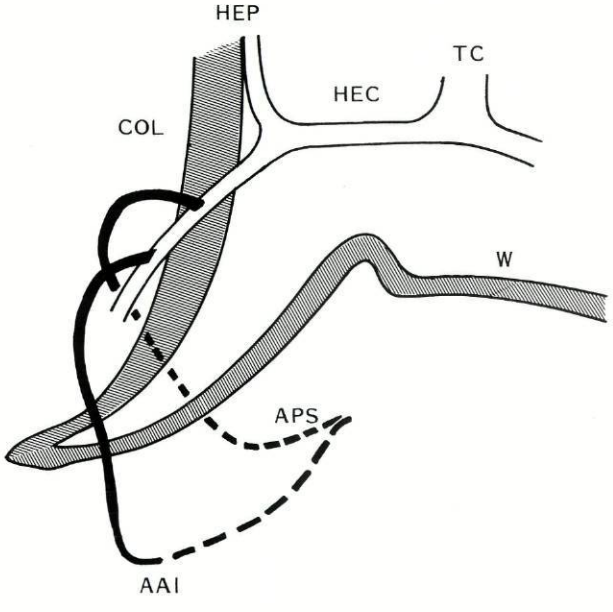


Figura 27. Representação esquemática do trajecto das arcadas arteriais pancreáticas, de acordo com os dados do Quadro XII. Na mancha desenhada passando pelos vários quadrantes, a área em branco traduz a passagem de cada arcada em posição anterior e a área em ponteado negro a passagem em posição posterior. A representação é apenas figurativa e não pretende traduzir valores numéricos.



A arcada pancreático-duodenal posterior e superior passa sempre por detrás do colédoco e do canal de Wirsung, cruzando-os em X. Como a arcada pancreática anterior e inferior passa à frente do canal colédoco, este fica situado entre os ramos de uma pinça, formada pelas duas arcadas (Fig 28).

Figura 28. TC - tronco celíaco, HEC - artéria hepática comum, HEP - artéria hepática própria, COL - colédoco, W - Wirsung, AAI - arcada anterior e inferior e APS - arcada posterior e superior.

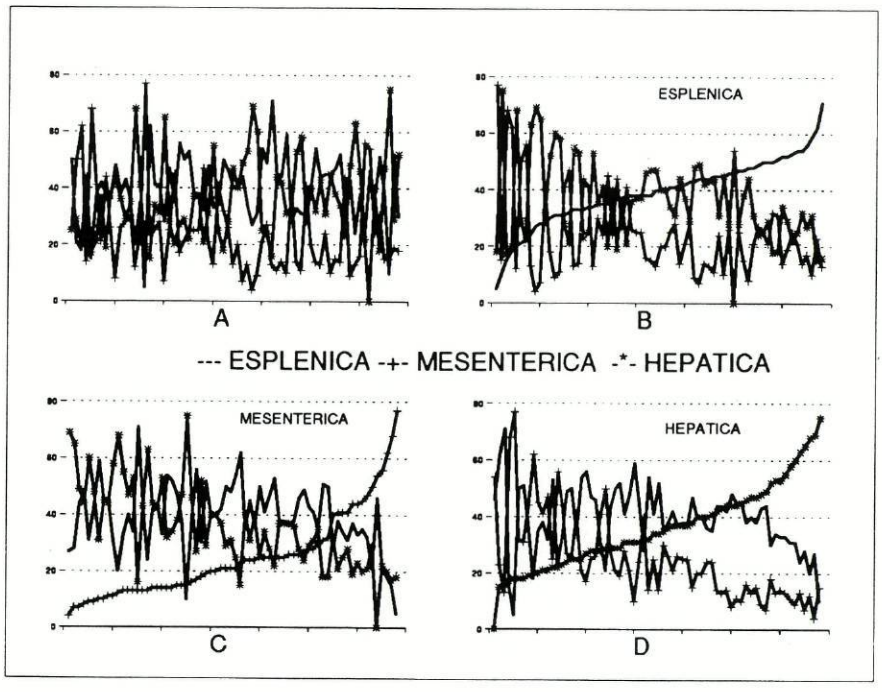
TERRITÓRIOS ARTERIAIS PANCREÁTICOS

A parte do parênquima pancreático que é irrigada por cada uma das 3 artérias que dão ramos ao pâncreas, encontra-se representada no Quadro XIV (em ANEXO). Nele se apresenta o arranjo dos canais excretores pancreáticos na área da cabeça do pâncreas, nomeadamente do canal excretor principal ou de Wirsung e os canais excretores acessórios. Na maior parte dos moldes estudados, podem ser observados dois canais excretores acessórios, um correspondente ao canal de Santorini, drenando a porção terminal do pâncreas derivado do esboço dorsal e outro drenando a porção inferior da cabeça da glândula, correspondente à região do processo uncinado, ou pequeno pâncreas. Representam-se ainda os territórios que julgamos poderem ser definidos na glândula, em função da área drenada por cada um dos canais excretores: o canal de Santorini juntamente com toda a porção proximal do canal de Wirsung, correspondendo ao pâncreas derivado do esboço dorsal; a porção terminal do canal de Wirsung, correspondente a um esboço ventral direito, que "roda" juntamente com o duodeno; e, finalmente, o canal que drena a área do processo uncinado que fazemos equivaler a um segundo esboço ventral, esquerdo, que não rodaria com o duodeno e permaneceria colado ao pâncreas dorsal. Na última coluna, representam-se os territórios vasculares de cada uma das principais artérias pancreáticas. Torna-se clara a ausência de correlação entre a distribuição dos territórios canaliculares e a dos territórios arteriais.

A contribuição de cada uma dessas artérias - esplénica, hepática e mesentérica superior - para a vascularização do pâncreas é muito variável mas, globalmente, cada uma delas é responsável por cerca de 30 a 35 % da área vascular da glândula, isto é, partilham entre si a vascularização de modo aparentemente igual, não sendo clara a predominância de qualquer delas (Fig 29 gráfico A). No entanto, depois de ordenar de modo crescente os territórios de cada uma, ressalta um maior peso relativo desempenhado pela artéria esplénica na vascularização do pâncreas (linha ascendente mais próxima do planalto). Apesar disso, do mesmo modo que as outras duas artérias, só num reduzido número de peças a artéria esplénica é responsável pela vascularização de mais de 50 % do pâncreas. Não se pode pois falar em predominância de qualquer artéria.

Algumas diferenças, apesar de tudo, existem e tornam-se evidentes na Figura 30, representando a percentagem da vascularização de cada molde por cada uma das três artérias. A artéria esplénica, na maior parte das peças, irriga 30 a 40 % do pâncreas; a artéria hepática, com uma distribuição mais variável, 20 a 40 %; e a artéria mesentérica entre 20 e 30 %. São raras as peças em que se verificou que qualquer destas artérias fosse responsável pela irrigação de mais de 50 % do tecido pancreático. A predominância da artéria esplénica foi encontrada em 12 % dos casos, da artéria mesentérica superior em 5 % dos casos e em 10 % a artéria hepática (Fig 29 B, C e D, respectivamente).

Figura 29. A área do pâncreas irrigada por cada uma das artérias (esplénica, hepática e mesentérica) que contribuem para a vascularização do pâncreas é representada em percentagem no eixo Y. O eixo X corresponde às 71 peças em que as referidas áreas foram estudadas. Em **A**, os territórios arteriais relativos a cada uma das artérias são representados ao acaso e mostram como é grande a variabilidade do contributo das 3 artérias. Em **B**, **C**, e **D**, as peças são ordenadas por ordem crescente, da esquerda para a direita, para os territórios das artérias esplénica, mesentérica e hepática, respectivamente.



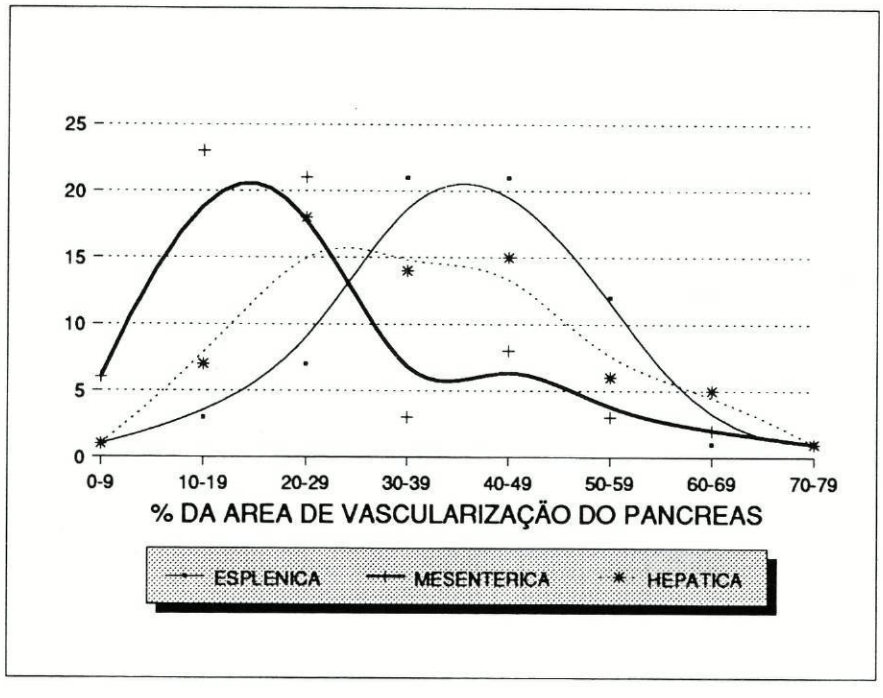


Figura 30. Uma outra forma de representação da percentagem da vascularização de cada molde que compete a cada uma das três artérias.

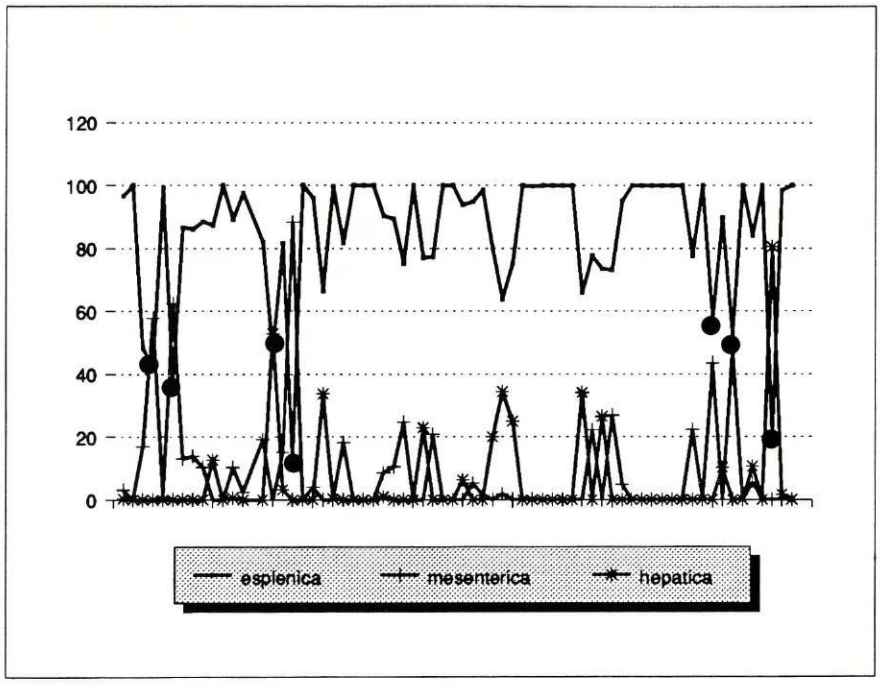


Figura 31. Irrigação arterial do corpo do pâncreas. No eixo das ordenadas (Y) representa-se, em percentagem, a área do corpo pancreático que, em cada peça, é irrigada por cada uma das artérias esplénica, hepática e mesentérica superior. No eixo das abcissas, representam-se as 71 peças estudadas. Com pontos grossos assinalam-se os casos em que a artéria esplénica não era a principal artéria a irrigar o corpo do pâncreas.

Quando consideramos apenas a irrigação arterial do corpo do pâncreas, verificámos que, na maior parte dos casos, a artéria esplénica irriga a totalidade (ou quase) dessa parte da glândula (Fig 31). Há, no entanto, 7 casos (10 %) em que a artéria esplénica era responsável por menos de 60 % da vascularização do corpo pancreático, aspecto que pode assumir importância fundamental nos transplantes segmentares do órgão.

Algumas artérias, pela sua disposição estabelecem anastomoses entre os diversos territórios arteriais. Entre os territórios da artéria hepática e da mesentérica superior, as anastomoses são formadas pelas arcadas pancreático-duodenais; entre estes dois territórios e o da artéria esplénica, a própria artéria ístmica, estabelece as pontes de ligação, entre as artérias pancreáticas médias e as artérias pancreática inferior e marginal inferior.

Definimos assim quatro territórios arteriais: três principais, constantes, dependentes das artérias esplénica, hepática e mesentérica superior e um território variável, ístmico. Este, embora presente em quase todos as peças estudadas, sofre variações de caso para caso. As variações deste território ístmico reflectem-se na sua extensão e na posição que ocupa em relação aos outros território. Estas variações são devidas à origem do vaso que o irriga. Conforme a origem da artéria ístmica, assim uma das três principais artérias assume maior importância e sobrepõe-se aos outros territórios (Fig 32).

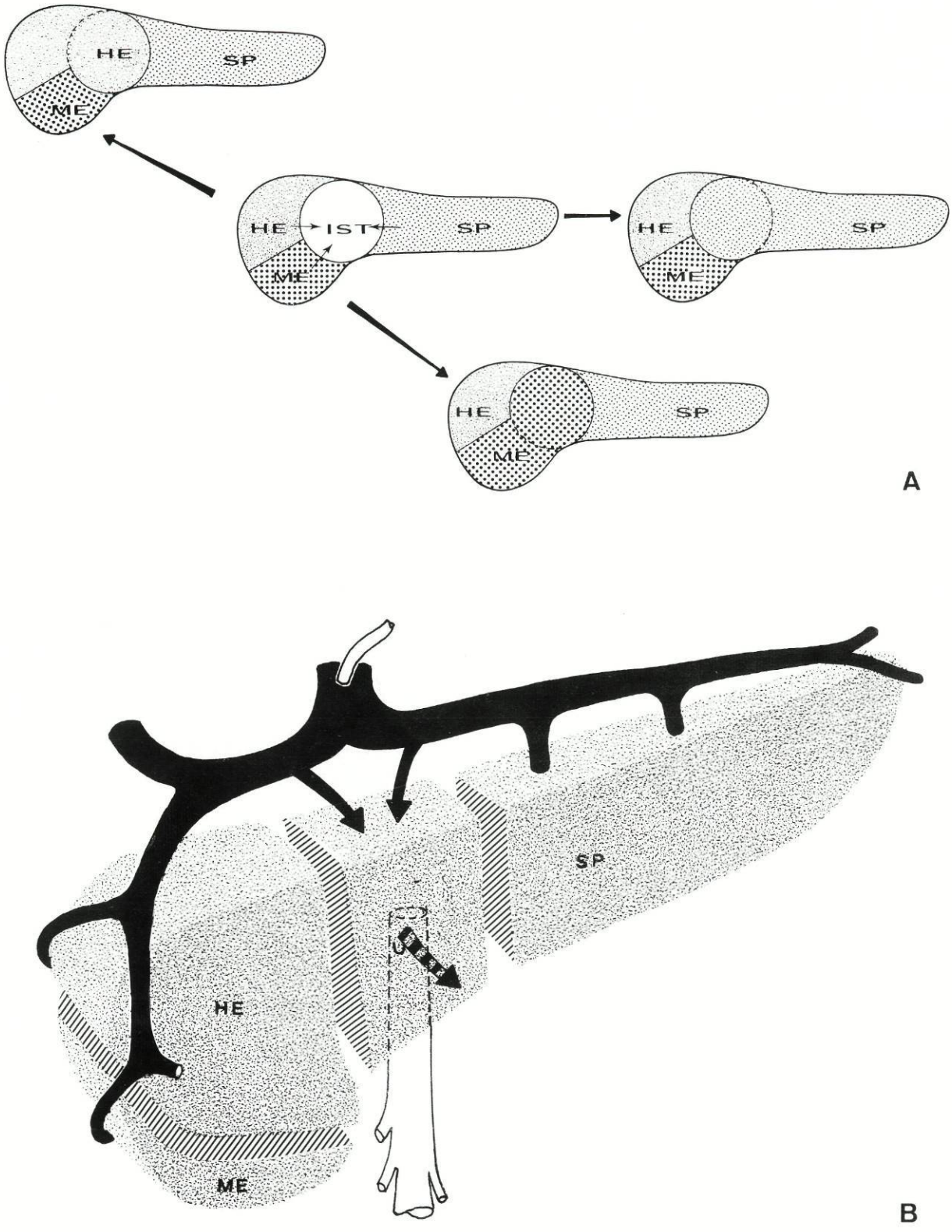


Figura 32. A. Os quatro territórios arteriais pancreáticos: três principais, dependentes das artérias esplénica (SP), hepática (HE) e mesentérica superior (MS) e um território acessório, ístmico (IST). **B**. Os mesmos territórios na totalidade do órgão.

4.1.2 Vascularização Venosa do Pâncreas

A distribuição das veias que drenam o sangue do pâncreas apenas foi estudada em 23 moldes de corrosão.

A veia esplénica resulta da confluência dos vários ramos venosos que drenam o sangue do baço. Esta junção, nas 23 peças estudadas, verificou-se, na maior parte dos casos, ao nível da extremidade distal do corpo do pâncreas (máximo - 7cm; mínimo - 0 cm; média - 2 cm).

No seu trajecto, ao longo do corpo do pâncreas, a veia está intimamente encostada à glândula, escavando por vezes nela uma goteira. De um modo geral, encontrámo-la descrevendo um trajecto oblíquo, para baixo e para a direita, mais acentuado que a própria obliquidade do corpo do pâncreas. No 1/3 distal do corpo pancreático, a veia esplénica, em dois terços dos casos, estava situada à frente da cauda do pâncreas, dispondo-se acima do seu bordo superior até uma distância máxima de 15 mm. Noutros casos, o trajecto da veia fazia-se abaixo do bordo superior da cauda do pâncreas, chegando a distanciar-se deste mesmo bordo até um máximo de 10 mm abaixo; no conjunto das nossas observações, em média, o bordo inferior da veia esplénica encontrava-se 2,4 mm acima do bordo superior do pâncreas. A veia, na transição do 1/3 esquerdo para o 1/3 médio, cavalga a glândula, para se colocar por detrás dela. Neste 1/3 médio do corpo, o bordo inferior da veia situa-se abaixo do bordo superior da glândula e só parte da veia é visível pela face anterior (máximo - 10 mm acima do bordo superior; mínimo - 22 mm abaixo; média - 4,3 mm). Junto da sua terminação no confluente venoso retro-pancreático, a veia esplénica está geralmente escondida por detrás do pâncreas. O seu bordo inferior encontra-se a uma distância média de 10,4 mm abaixo do bordo superior do terço proximal do corpo da glândula (máximo 5 mm acima; mínimo 28 mm abaixo) (Fig 33).

A veia esplénica recebe ao longo do seu trajecto inúmeros ramos colaterais, a maior parte deles provenientes do pâncreas. O seu número é variável podendo ir desde 2 até 22 ramos (apenas 1 caso). Em média, encontrámos 2 ramos (máximo 4; mínimo 0) com mais de 2 mm de calibre e 8 ramos com menos de 2 mm (máximo 22; mínimo 7). São ramos muito curtos, com 3 a 4 mm de extensão, desde que se desprendem do parênquima pancreático até desembocarem na veia esplénica. Terminam habitualmente nos bordos superior e inferior da veia, raramente na sua face anterior e nunca na face posterior.

Mesmo os ramos de maior calibre são curtos e apenas em 10 casos (43 %) verificámos a formação de uma veia mais longa que, pelo seu aspecto e disposição, mereceu o nome de veia *pancreatica magna*, à semelhança do que descrevemos para as artérias. Esta veia encontrava-se no 1/3 distal do pâncreas sobre a sua face anterior, em 6 casos, e na face posterior do 1/3 médio, em 3 casos. Em 2 peças, verificámos a formação de uma veia marginal do bordo inferior que drenava para a veia mesentérica inferior, ou para a veia mesentérica superior, ou ainda para a própria veia esplénica.

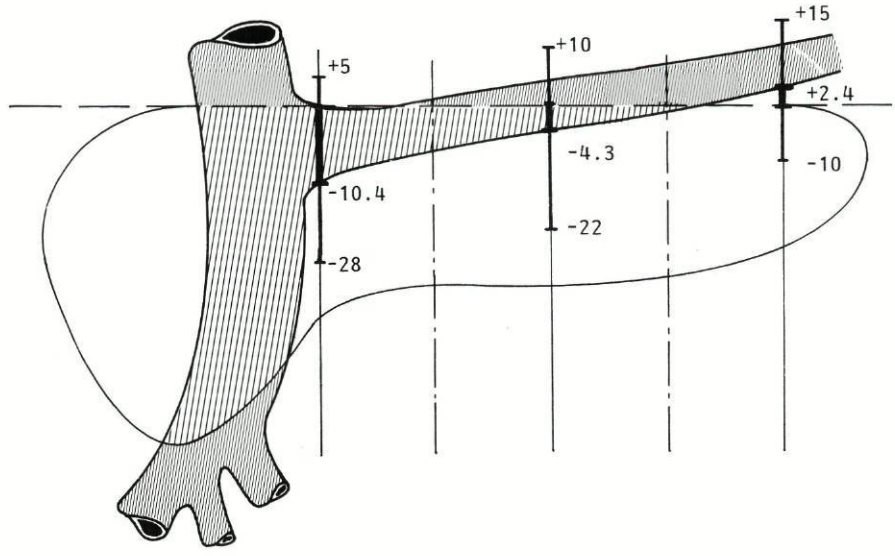


Figura 33. Relações da veia esplénica com o corpo do pâncreas. Na região da cauda do órgão, a veia é mais frequentemente anterior ao pâncreas e ultrapassa o seu bordo superior; na porção média do corpo, a veia cavalga a glândula, indo colocar-se por detrás dela. Junto à sua terminação, a veia esplénica é retro-pancreática. Os números representam distâncias em milímetros.

Em mais de metade dos moldes (14 em 23), os ramos provenientes do baço que originam a veia esplénica, recebem pequenas veias com origem na cauda do pâncreas. Além destes ramos pancreáticos, a veia esplénica recebe ainda pelo seu bordo superior as veias gástricas curtas e a veia gástrica esquerda e, pelo bordo inferior, a veia gastro-epiplóica esquerda, a veia pequena mesaraica e a veia cólica média.

A veia mesentérica inferior pôde ser identificada quanto à sua terminação em 18 dos 23 moldes. Em 9 casos terminava no bordo inferior da veia esplénica, a uma distância variável entre 1 a 3 centímetros do confluente espleno-portal. Em 6 casos terminava no próprio confluente e em 3 desembocava na veia mesentérica superior, próximo do confluente venoso retro-pancreático (Fig 34).

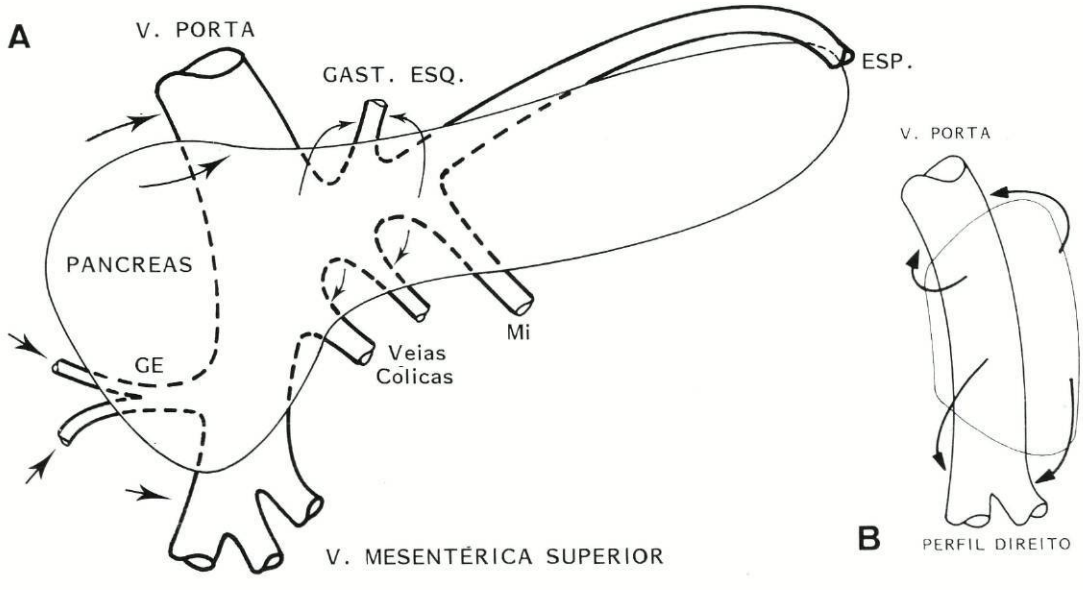


Figura 34. A. Confluente espleno-mesentérico, tal como o encontrámos, na maior parte das nossas observações. Gast. esq. - veia gástrica esquerda, ESP - v. esplénica, Mi - v. mesentérica inferior, GE - v. gastro-epiplóica direita. Setas grossas - veias pancreático-duodenais. Setas delgadas - veias pancreáticas ístmicas. **B**. Veia porta representada em perfil direito e a forma de terminação das veias que drenam a área da cabeça do pâncreas.

A drenagem venosa do istmo do pâncreas é feita de forma diferente da que se verifica no corpo. As veias que desta área saem, são habitualmente em número de 2 ou 3 e dirigem-se para veias cólicas que terminam junto do confluente mesentérico-portal (8 casos), para a veia esplénica (5 casos), para a veia gástrica esquerda (4 casos), para a face anterior da veia porta (4 casos), para o próprio ângulo da confluência (2 casos) e para as veias mesentéricas superior e inferior, para as veias pancreático-duodenais e para as faces esquerda e posterior da veia porta em, respectivamente, um caso cada.

A drenagem do sangue venoso da cabeça do pâncreas faz-se através das veias pancreático-duodenais. Nos moldes e dissecções realizados, encontrámos estas veias distribuidas em dois grupos: superior e inferior. As veias do grupo superior, em número de 1 a 3 (mais frequentemente duas), podem situar-se anteriormente ou posteriormente em relação à cabeça do pâncreas e terminam sempre directamente na veia porta. Podem terminar em qualquer das faces anterior, lateral direita ou posterior da veia porta. Uma única excepção verificámos de uma veia pancreático-duodenal superior e anterior, que terminava na veia gastro-epiplóica direita. As veias do grupo inferior (mais frequentemente 3), percorrem o bordo inferior da cabeça do pâncreas, pela sua face anterior ou posterior e terminam de modo mais diverso que as do grupo superior. As veias pancreáticas inferiores que se dispõe na face anterior da cabeça do pâncreas, terminam ou na veia gastro-epiplóica direita, ou na face anterior da grande mesaraica, na região do *processus uncinatus*. As que se situam na face posterior da cabeça do pâncreas, terminam ou na face posterior da veia mesentérica superior ou nas várias veias cólicas que nesta zona se lançam no confluente venoso. A Figura 36 B representa esquematicamente a terminação destas veias.

No seu conjunto, as veias pancreático-duodenais formam habitualmente arcadas venosas, uma anterior e outra posterior. Estas arcadas venosas caminham no sulco que se forma, nas faces anterior e posterior, entre a cabeça do pâncreas e o duodeno.

A veia mesentérica superior, com um trajecto verticalmente ascendente, junta-se à veia esplénica para formar a veia porta que, ao dirigir-se para o hilo hepático, assume um trajecto oblíquo para cima e para a direita.

4.1.3 Canais Excretores do Pâncreas. Sua Distribuição

Estudámos os canais excretores pancreáticos em 77 pâncreas humanos. O estudo incidiu sobre moldes dos canais preenchidos com Rodopax e sobre radiografias dos canais injectados com sulfato de bário (3 casos). A *papilla major* foi sempre localizada por canulação do colédoco pelo que o canal injectado foi considerado, em todos os casos, como sendo o de Wirsung ou canal excretor do pâncreas de origem ventral. Em 31 moldes (40 %), também o colédoco foi injectado com Rodopax com o objectivo de definir as relações, já atrás descritas, da via biliar principal com as arcadas arteriais pancreáticas.

Em quase todos os casos, foi possível visualizar o conjunto dos canais excretores do pâncreas. Em dois casos (peças nº 724 e 744) (2,5 %), a injecção do sistema canalicular pela *papilla major* apenas conseguiu tornar visível um pequeno sistema de canais muito ramificado e limitado à região da cabeça do pâncreas, na sua parte inferior e posterior (Fig 35). Correspondem a casos de *pancreas divisum*, nos quais não ocorreu fusão dos canais excretores dos gomos pancreáticos dorsal e ventral. A injecção pela *papilla major* apenas deu preenchimento do sistema do gomo ventral, sendo o pâncreas dorsal drenado pelo canal pancreático de Santorini que, deste modo e nestes casos, não foi preenchido pelo Rodopax.

Nos restantes 75 casos, o canal pancreático de Wirsung foi completamente preenchido, desde a sua terminação na *papilla major* até à cauda da glândula. O seu comprimento médio é de 18 cm (máximo 28 e mínimo 13 cm) e frequentemente (49 casos; 65 %) observa-se uma plicatura do canal sobre si mesmo, na zona de transição entre a cabeça e o istmo do órgão. A *papilla major* encontra-se em posição variada, mas é mais frequente observá-la na parte inferior da face posterior da 2ª porção do duodeno (Fig. 26 B). Usando a mesma divisão da cabeça do pâncreas em quadrantes atrás descrita, encontrámos a carúncula maior no quadrante postero-inferior, em 53 % das peças; no quadrante antero-inferior, em 3 %; e no quadrante postero-superior, em 24 % das peças.

A *papilla major* é rodeada pelas arcadas arteriais duodeno-pancreáticas, encontrando-se mais vezes junto da papila a arcada anterior e inferior (31 vezes). Esta arcada aproxima-se da grande carúncula colocando-se usualmente à sua frente, a cerca de 1 cm e um pouco à sua esquerda. Em apenas um caso, esta arcada se aproximava da papila passando por detrás dela. A arcada posterior e superior foi encontrada, como sendo o vaso de maior calibre mais perto da *papilla major,* em 15 casos. Situava-se quase sempre posteriormente a ela (anterior em apenas 1 caso), à sua esquerda e, em média, a cerca de 7 mm da grande carúncula. Em 8 casos, a arcada colocada mais próxima da papila era a arcada arterial intermédia de Evrard ou arcada acessória, que se dispõe entre as arcadas postero-superior e antero-inferior.

Na parte final do seu trajecto, o canal pancreático de Wirsung encontra-se sempre encostado à face posterior da cabeça da glândula (Fig 36).

Seguindo-o em direcção retrógrada, verificámos que percorre primeiro um trajecto ascendente para cima e para a esquerda, dirigindo-se para o tronco da veia porta, ao qual se encosta. Depois

caminha horizontalmente para a frente, ao lado do bordo direito da veia porta, que rodeia pela face anterior, tornando-se de novo ascendente para cima e para a esquerda, para acompanhar o corpo da glândula (Fig 36).

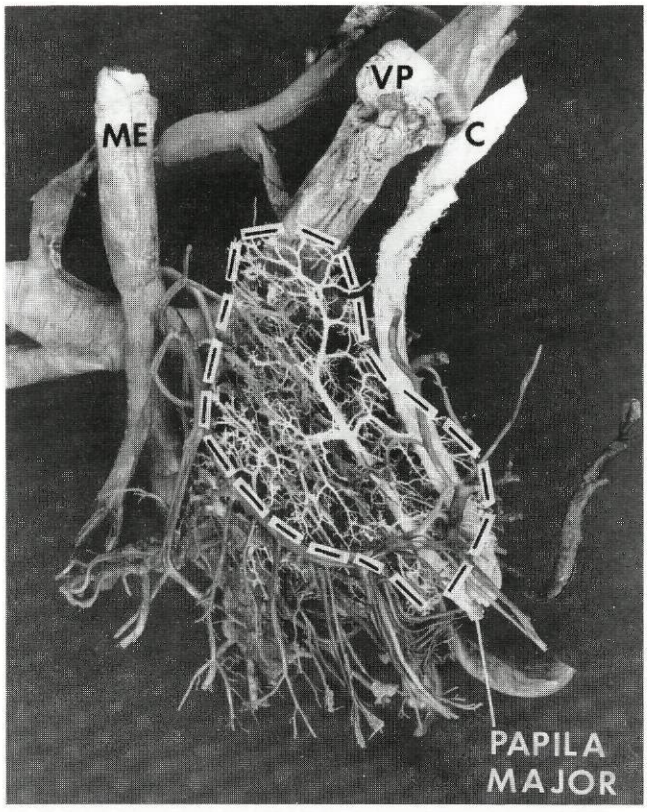


Figura 35. *Pancreas divisum* A área assinalada corresponde à porção da glândula que é drenada pelo canal de Wirsung. Os canais do pâncreas dorsal não foram preenchidos pelo Rodopax injectado através da carúncula maior. ME - artéria mesentérica superior, VP - veia porta, C - canal colédoco. *Pâncreas humano. Fotografia de molde de Rodopax; face posterior da cabeça do pâncreas (peça nº 724).*

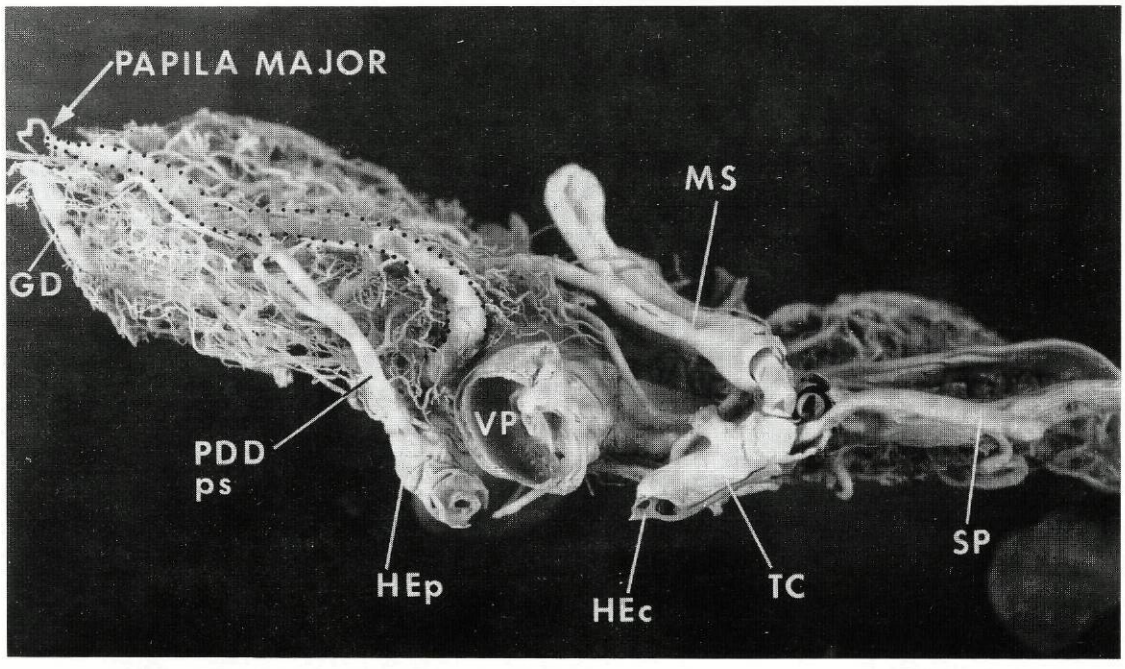


Figura 36. Em ponteado assinala-se o canal pancreático de Wirsung, percorrendo a cabeça do pâncreas pela sua face posterior e rodeando a veia porta (VP). MS - artéria mesentérica superior, TC - tronco celíaco, SP - artéria esplénica, HEc e HEp - artéria hepática comum e própria, PDD PS - artéria pancreática-duodenal direita postero-superior e GD - artéria gastroduodenal. *Pâncreas humano. Fotografia de molde vascular de Rodopax; cabeça do pâncreas vista pelo bordo superior (peça nº 575).*

Nos 77 moldes dos canais excretores pancreáticos em que baseámos este nosso estudo (Quadro XIV, em ANEXO) e após excluir os dois casos de *pancreas divisum* já referidos, encontrámos

o canal acessório de Santorini em 68 casos (91 %). Quando presente, o canal de Santorini é longo, sendo o seu comprimento superior a 2,5 cm (em 85 % dos casos). Frequentemente sai do canal de Wirsung pelo seu bordo inferior e, descrevendo uma curvatura de concavidade posterior, passa pela frente do canal de Wirsung. Em 65 % dos casos abre-se no duodeno, sendo então possível identificar a *papilla minor* ou carúncula menor, onde se abre. Esta encontra-se em posição muito variável em relação à *papilla major*, podendo localizar-se acima ou abaixo dela, à sua esquerda ou à sua direita e a uma distância média de 11 mm (máxima 38 e mínima 1 mm).

Além do canal pancreático acessório de Santorini, foi-nos possível identificar, de modo praticamente constante (presente em 71 dos 75 casos (95%), um outro canal acessório que drenava a parte inferior da cabeça do pâncreas, vinda do *processus uncinatus*. É uma estrutura canalicular, de aspecto em tudo semelhante aos demais canais excretores pancreáticos. Foi pela primeira vez descrito por Cordier (1952) e por isso o designamos (tal como Lopez-Muniz, 1988) ou como canal de Cordier ou como canal excretor do *processus uncinatus* (Fig 37).

Em 49 dos 71 moldes pancreáticos em que observamos este canal (69 %), apresentou-se-nos como um canal único e bem definido (Fig 37). Em 16 casos, esta área da cabeça do pâncreas era drenada por dois canais e em 6 casos por três canais bem individualizados.

A drenagem directa no duodeno deste canal acessório só se verificou em dois casos. Num caso em que faltava o canal de Santorini, a abertura deste segundo canal acessório constituia a única papila acessória e, noutro caso, formava uma segunda papila acessória.

Em todos os restantes casos este segundo canal acessório pancreático terminava ou no canal de Wirsung ou no de Santorini. Em 34 casos (48 %), observámo-lo a desembocar no canal de Wirsung; a maior parte das vezes como um canal único mas, em três ocorrências, como um duplo canal. Em 25 casos (35 %), vimo-lo a terminar no canal de Santorini, em 3 casos como canais triplos e noutros 3 como canais duplos. Em 9 moldes, encontrámos canais duplos terminando um no canal de Wirsung e outro no de Santorini. E, finalmente, em 3 casos de canais triplos, foram encontrados dois em que dois dos canais terminavam no canal de Santorini e o restante no de Wirsung e um caso, em que o contrário se verificava.

Determinando a área pancreática drenada por cada um destes canais excretores, torna-se aparente que o pâncreas pode ser dividido em três territórios (Quadro XIV, em ANEXO):

- Um maior correspondente ao pâncreas dorsal, drenado pelo canal de Wirsung na sua porção localizada no corpo e na cauda e pelo canal de Santorini.

- Um segundo território abrangendo a parte distal do canal de Wirsung até ao ponto onde este se funde com o de Santorini ou com o segundo canal acessório, na ausência do canal de Santorini.

- E ainda um terceiro território drenado pelo segundo canal acessório.

Estes territórios de drenagem do suco pancreático não coincidem com os territórios vasculares atrás descritos.

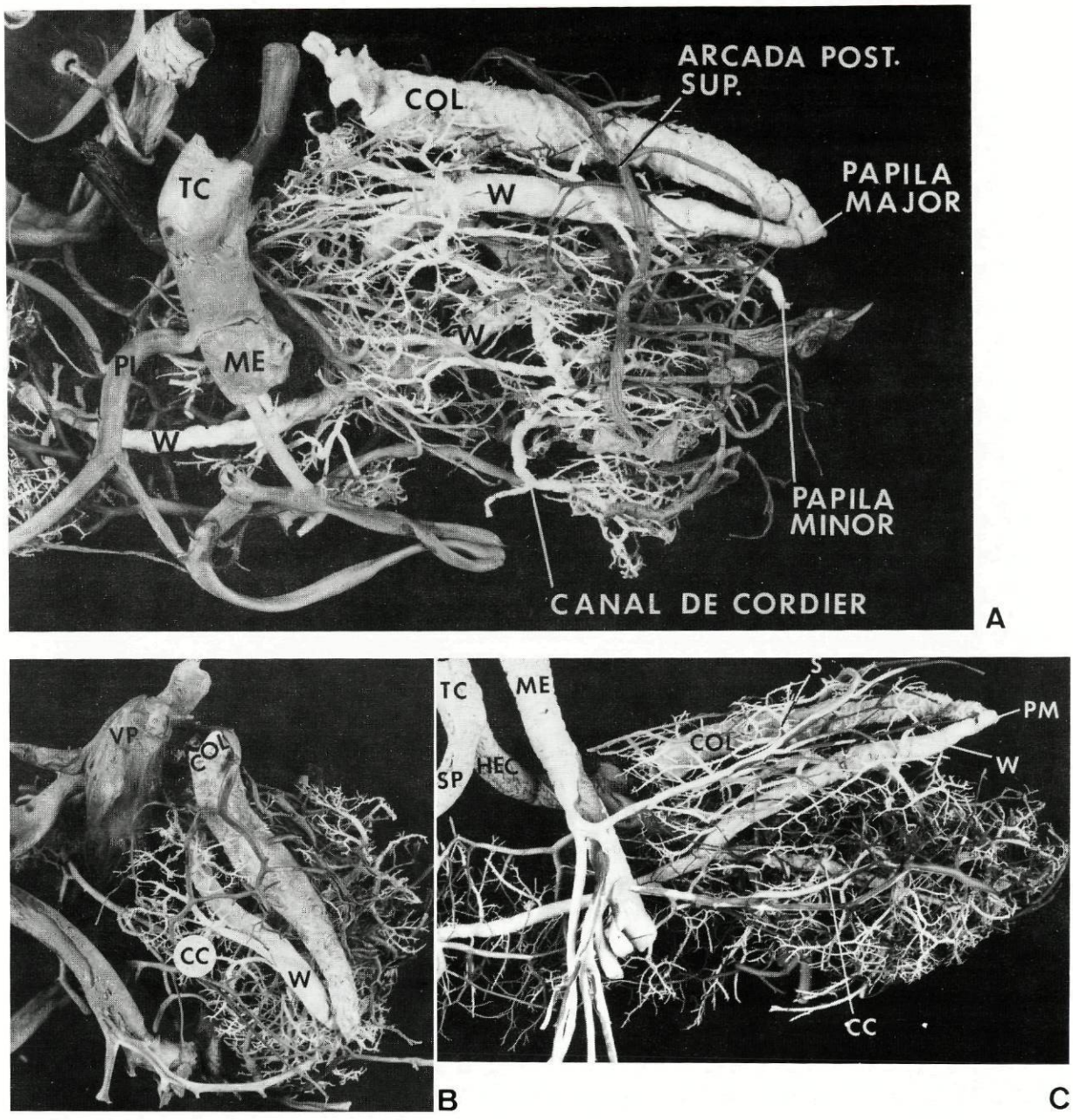


Figura 37. Canal de Cordier ou canal excretor do *processus uncinatus* e outros canais excretores da cabeça do pâncreas. W - canal de Wirsung, COL - colédoco, ME - artéria mesentérica superior, TC - tronco celíaco, PI - artéria pancreática ístmica . *Pâncreas humano. Fotografia de molde vascular de Rodopax: A. cabeça do pâncreas vista pela face posterior (peça nº 678); B. fotografia da face posterior da cabeça do pâncreas (peça nº 715); C. idem (peça nº 750).*

4.2 MICROANATOMIA

4.2.1 Arquitectura do Lóbulo Pancreático

Ao observar exteriormente a glândula pancreática, verificamos que é constituida por um conjunto de pequenos lóbulos que, na espécie humana, têm escassos milímetros de largura.

Nos fetos humanos, os ácinos encontram-se ainda muito separados uns dos outros, não existindo ainda arranjo lobular (Fig 2). O arranjo em lóbulos parece só ocorrer numa fase mais tardia, tornando-se então o tecido conjuntivo interlobular mais pobre e reduzido a finos septos, tal como vemos na glândula adulta.

Observando mais pormenorizadamente o tecido pancreático humano, podemos verificar que os lóbulos não são simples como uma unidade anatómica perfeitamente diferenciada. O tecido pancreático organiza-se como se um lóbulo fosse um conjunto de sub-lóbulos (Fig 38). Esses sub-lóbulos, a que, com Weaver (1989 a), chamámos lóbulos secundários, apresentam-se como grãos ou bagos de uva que não estão completamente separados uns dos outros, mas sim encontrando-se e misturando-se nas suas bases. Estes lóbulos secundários são as verdadeiras unidades funcionais pancreáticas.

Entre os lóbulos secundários definem-se espaços que são prolongamentos dos espaços interlobulares primários. Nestes últimos espaços, sendo relativamente largos, encontrámos numerosas estruturas como pequenos vasos e canais intermediários. Os lóbulos secundários são mais ou menos aparentes conforme as espécies, apresentando-se muito mais separados no Cão do que no Homem. Neste, o tecido pancreático torna-se tão compactado que é difícil separar os lóbulos secundários uns dos outros. Os respectivos espaços de separação são mais curtos, mais delgados e menos ricos em elementos conjuntivos.

Dentro do lóbulo secundário estão contidos os ácinos glandulares e os ilhéus de Langerhans. À sua porção central, atravessada pelos vasos, chamamos eixo vascular. Entre este eixo e a periferia do lóbulo secundário, delimitada pelo espaço interlobular e respectivos prolongamentos, fica o parênquima constituido pelos ácinos e os ilhéus. Estes, embora possam localizar-se junto à periferia do lóbulo secundário ou junto do eixo vascular, são mais frequentes numa faixa intermédia entre o eixo vascular e a periferia (Fig 38). Muito frequentemente encontrámos ilhéus em contacto com canais excretores pancreáticos (Fig 3), fazendo supôr que estes atravessem o lóbulo entre o eixo vascular e a periferia. Os ilhéus maiores localizam-se mais junto aos grandes vasos, enquanto que os ilhéus mais pequenos se situam mais à periferia (Fig 38).

Ocasionalmente, encontrámos ilhéus de tamanho médio ou grande localizados junto à periferia do lóbulo secundário, como que achatados contra o tecido conjuntivo que o delimita. A sua forma não é globosa, como se verifica na maior parte dos ilhéus que observámos, mas alongada e adaptada à periferia do lóbulo.

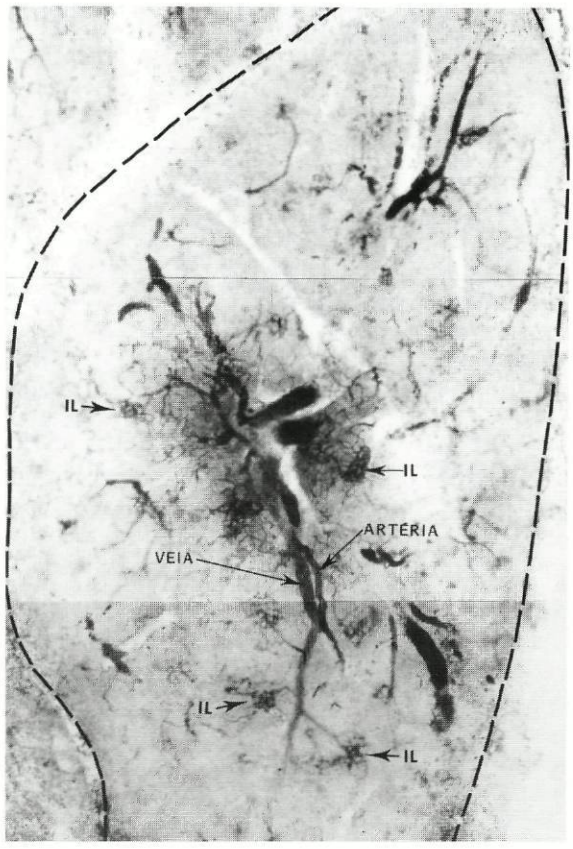
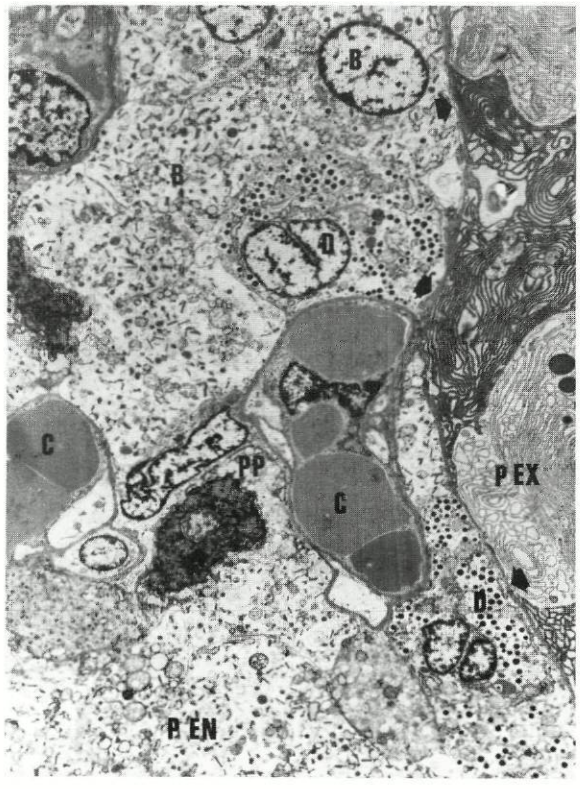


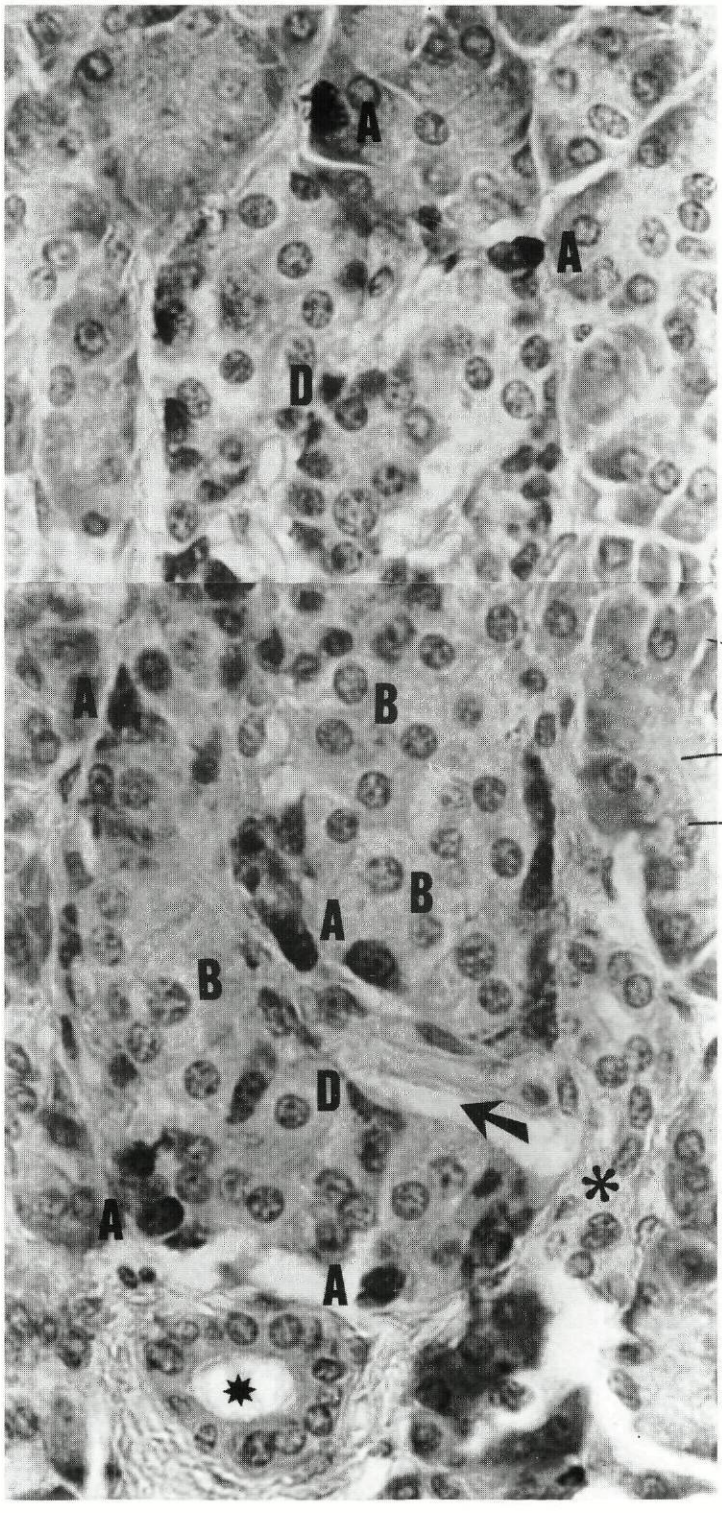
Figura 38. Corte de um lóbulo pancreático com os vasos em posição central e os ilhéus de Langerhans colocados a meia distância entre o centro vascular e a periferia, assinalada a tracejado. *Pâncreas de Cão preparado pelo método de Pick-worth-Fazio. Corte de 100 µm, diafanizado, observado à lupa.*

Estes ilhéus periféricos têm uma rede vascular mais rica e mais compacta e deles saem veias que percorrem a periferia do lóbulo até terminarem nas veias interlobulares. Observam-se frequentemente veias a sair deste ilhéus e a dividirem-se noutros ilhéus mais pequenos que os rodeiam; são como que ilhéus subsidiários dos primeiros, como se funcionassem em grupo. Contrariamente aos restantes ilhéus que se encontram envolvidos por tecido exócrino, estes, colocados à periferia parecem subtrair-se ao contacto com o pâncreas exócrino.



Os ilhéus localizados entre os ácinos estão separados destes apenas por uma membrana basal, não existindo nenhuma cápsula de tecido conjuntivo que separe o ilhéu dos ácinos envolventes (Fig 39). É frequente encontrarem-se numerosos capilares na periferia dos ilhéus, junto ao tecido pancreático exócrino e que chegam a dar a ideia de um anel contínuo de capilares à volta do ilhéu.

Figura 39. Corte de um ilhéu de Langerhans (P EN), na sua periferia, na transição para o pâncreas exócrino (P EX), separados apenas pela membrana basal (setas). Dois capilares (C), unidos pelo mesmo pericito. Células ß (B), δ (D) e PP. *Pâncreas de Cão. Área ventral. MET. x 1000.*



A maior parte da massa tecidular do lóbulo e das suas subdivisões é constituida por ácinos. Os ácinos são rodeados por uma membrana basal. Aos espaços que separam os ácinos chamamos espaços inter-acinosos (Fig 40).

Figura 40. Espaços inter-acinares. Células acinosas e células centro-acinosas. *Pâncreas de Cão. 5 µm. Corado com cromogranina (Grube, 1986) e HE. x 40.*

Os espaços inter-acinosos são mais delgados que os espaços que dividem os lóbulos secundários, têm uma baixa densidade e, num ou noutro ponto onde o espaço se alarga, podem ver-se capilares.

Cada ácino é constituido por células acinosas e por células centro-acinosas (Fig 40). As células centro-acinosas situam-se entre as células acinosas e a origem dos canais excretores. Estes, na sua parte inicial, são delgados e de constituição simples, formados por uma única camada de células com um retículo endoplásmico rugoso pobre, com poucas e pequenas mitocôndrias.

Estes canais não têm correlação anatómica com o eixo vascular do lóbulo (Fig 41). Os canais passam por vezes perto dos vasos de maior calibre, mas não os acompanham no seu trajecto. Habitualmente cruzam o parênquima pancreático a meia distância entre o eixo vascular e a periferia dos lóbulos secundários, abandonando o lóbulo primário em pontos diferentes daqueles que correspondem à entrada e saída dos vasos, para desembocarem nos canais excretores interlobulares. Na sua parte inicial, os canais excretores pancreáticos não têm plexo venoso peri-canalicular. Com efeito, em pâncreas de cães injectados por via retrógrada com solução de gelatina a 20 % corada com o azul de Berlim, não observámos a existência de tais plexos em volta dos canais mais pequenos, ao contrário do que verificámos nos canais de maior calibre.

Comparando séries de cortes obtidos nas áreas dorsal e ventral, não encontrámos diferenças significativas na estrutura global dos lóbulos, primários e secundários do tecido pancreático, de um e outro lado.

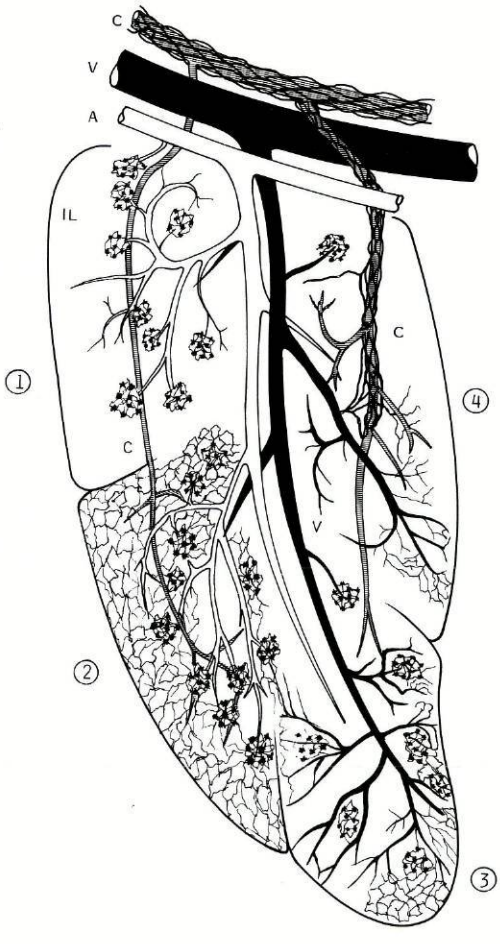


Figura 41. Representação semi-esquemática da organização de um lóbulo pancreático. C - canal excretor; V - veia; A - artéria. IL - ilhéus de Langerhans. **1.** representação de um lóbulo secundário irrigado por arteríola, ramo da artéria intralobular, que envia várias arteríolas aferentes para formar os novelos vasculares dos ilhéus. **2.** Dos ilhéus saem vasos eferentes que se ramificam no tecido exócrino adjacente que também recebe algumas arteríolas directamente. **3.** Dos ácinos saem vénulas que se juntam para formar as veias intralobulares. **4.** Algumas das veias voltam a ramificar-se em volta dos canais excretores para formar o plexo venoso peri-canalicular.

4.2.2 Microvascularização do Lóbulo Pancreático

Artérias interlobulares

As artérias pancreáticas penetram na glândula através dos septos de tecido conjuntivo que separam grupos de lóbulos. As artérias são de calibre mais fino do que as veias. A microscopia electrónica de varredura permite-nos identificar aqueles vasos pelas impressões dos núcleos das células endoteliais, que são bem marcadas e de forma ligeiramente elíptica, com a parte mais afilada voltada para jusante e a mais grossa, para montante (Fig 13). Percorrem os septos e ramificam-se para dar as arteríolas intralobulares.

Arteríolas intralobulares

Das artérias interlobulares, nascem as arteríolas intralobulares (Fig 42 A e B). São vasos com um diâmetro aproximado de cerca de 60 μm, com uma parede contendo não mais do que uma ou duas camadas de células musculares lisas, dispostas circularmente (Rhodin, 1967). Em microscopia electrónica de varredura, os seus moldes apresentam profundas impressões no plástico, causadas pelos núcleos das células endoteliais. São impressões ovóides, mais alongadas que as das artérias interlobulares e orientadas ao longo do eixo longitudinal do vaso (Fig 42 C).

Por vezes, o próprio contorno da célula endotelial pode ser observado (Fig 42 C). Na sua origem, apresentam frequentemente um ligeiro estrangulamento (Fig 42 D), correspondente ao "endoarterial cushion" (almofada endoarterial), uma espécie de esfincter situado na origem de um vaso, ao qual se segue uma dilatação (Casellas, 1982).

A arteríola intralobular penetra no lóbulo por uma pequena depressão da sua superfície, que forma como que um "opérculo" para receber o vaso (Fig 42 A). Ora por ramificação de tipo oposta, ora de tipo alternada, a arteríola intralobular vai dando os seus ramos para os lóbulos secundários.

Arteríola do lóbulo secundário

A arteríola do lóbulo secundário entra nesta unidade estrutural pancreática e percorre-a até à periferia, dando no seu trajecto múltiplos ramos. O vaso percorre o lóbulo secundário ocupando a sua porção central ou eixo vascular. Dá três tipos de ramos: 1) insulares, 2) acinosos e 3) ductais.

1 - Ramos insulares

São os ramos de divisão da arteríola do lóbulo secundário que se dirigem aos ilhéus, as

arteríolas aferentes dos ilhéus. São vasos longos que desenham frequentemente uma curva ampla. Apresentam uma disposição uniforme e calibre relativamente grosso (10 a 30 μm), que diminui progressivamente à medida que se aproximam do ilhéu. Definem-se como arteríolas terminais (Rhodin, 1967). A importância do seu calibre torna-se mais aparente quando comparado com as dimensões do ilhéu de Langerhans. Nunca é acompanhada por veia satélite e ramifica-se, ora dando ramos colaterais simétricos, em que as artérias resultantes têm o mesmo calibre, ora dando outros ramos mais delgados que se podem dirigir também ao ilhéu ou distribuir-se, mais raramente, pelo parênquima acinoso adjacente. Após um trajecto de 300 a 500 μm, dá-se a passagem gradual para a arteríola pré-capilar. Na primeira parte, ainda é possível verem-se algumas impressões nucleares, que desaparecem a alguma distância dos ilhéus (100 a 200 μm) (Fig 43).

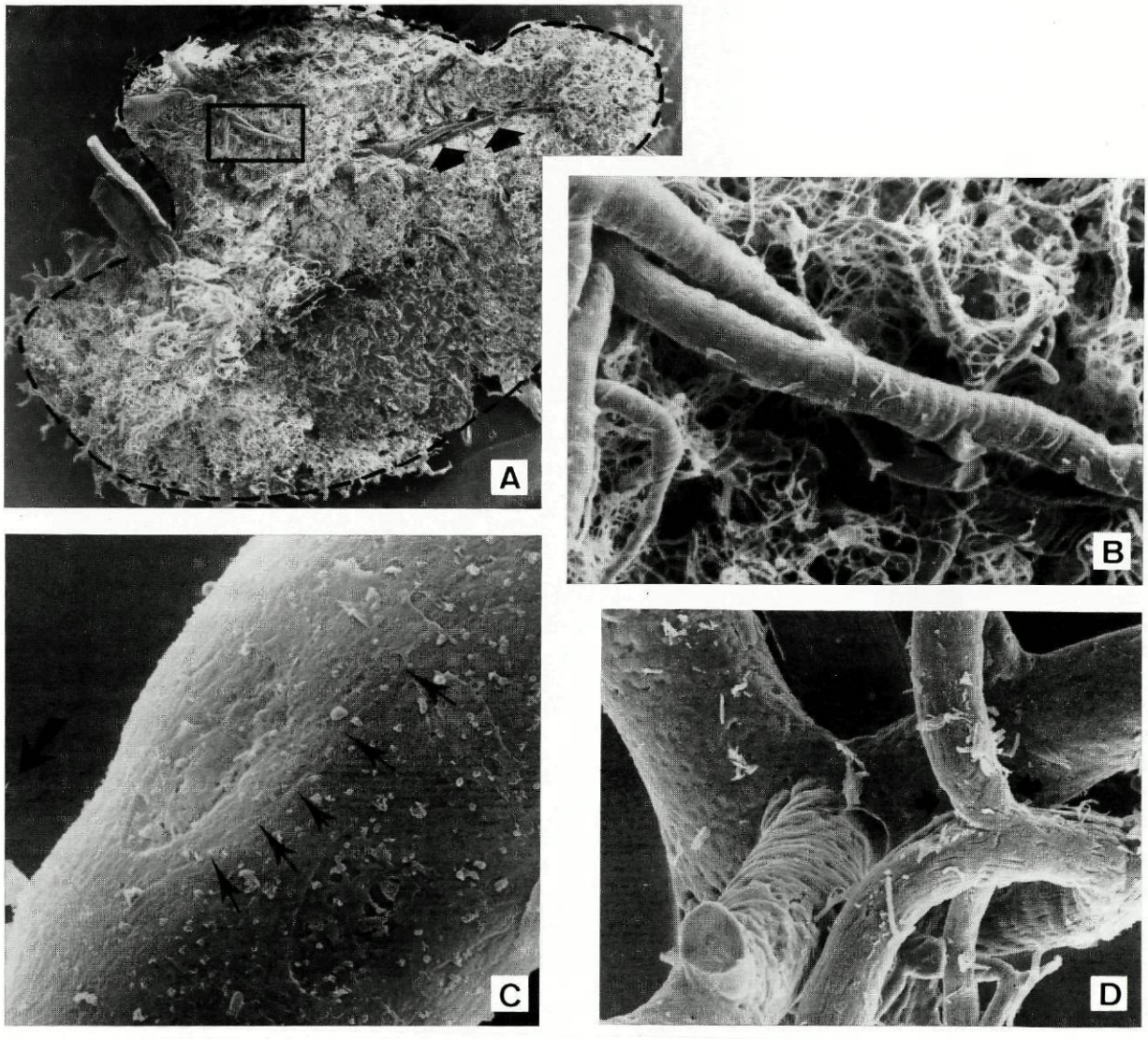


Figura 42. A. Lóbulo pancreático (marcado em tracejado grosso) em que é visível o "opérculo" vascular, por onde penetram os vasos interlobulares. Os vasos intralobulares são assinalados com pontas de setas grossas. **B.** Maior ampliação (x100) do rectângulo da figura anterior, com os vasos intralobulares com as suas características impressões. **C.** Maior ampliação (x2000) das impressões nucleares das células endoteliais. Seta grossa aponta o sentido da corrente sanguínea, igualmente revelado pela orientação das referidas impressões (ver no texto). As setas mais delgadas apontam o contorno citoplásmico das células endoteliais. Artéria de 300 μm de diâmetro. **D.** Arteríola intralobular (70 μm de diâmetro) com o seu "arterial cushion" apontado por setas. *Moldes de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.*

Não nos foi possível mostrar a existência de qualquer esfincter no ponto onde a arteríola aferente entra no ilhéu, encontrando-se, contudo, ao longo da porção inicial da arteríola vários aneis de contracção (Fig 43 A). Estes correspondem às últimas células musculares lisas das arteríolas pré-capilares, sendo bem ilustrada a sua classificação de arteríolas, pela apresentação dessas células insuficientemente corroídas e mumificadas (Fig 13 C). Estas células dispõe-se em espiral (Rhodin, 1967). Geralmente, a cada ilhéu de Langerhans apenas se dirige uma arteríola aferente. Por vezes, a arteríola aferente divide-se em duas antes de atingir o ilhéu (Fig 43 B e C). Sobretudo nos ilhéus maiores, podem ver-se até 3 ramos arteriais de idêntica importância a abordar o ilhéu (Fig 43 E), embora não haja uma perfeita correlação entre o número de arteríolas aferentes e o tamanho do ilhéu, uma vez que se podem ver, em particular na área ventral, pequenos ilhéus com duas arteríolas (Fig 43 F). Outras vezes, a arteríola aferente divide-se em 2 ramos terminais, dirigindo-se cada um deles para o seu ilhéu que são habitualmente pequenos e de forma arredondada. Os ilhéus de Langerhans maiores podem ter duas arteríolas aferentes, entrando por polos opostos do ilhéu.

A arteríola aferente penetra no glomérulo insular e divide-se de formas diferentes, em diferentes áreas dos pâncreas do Cão e do Homem. Nos ilhéus localizados na cauda, no corpo e na metade superior da cabeça, na maior parte dos ilhéus, e particularmente nos de pequeno tamanho, onde este arranjo é mais claro, a arteríola aferente penetra no interior indo até à sua parte central, terminando de uma forma que lembra uma cabeça de medusa (Fig 44 A, B, C e D). Na porção ventral do pâncreas, a arteríola aferente aborda o ilhéu e divide-se na sua periferia, penetrando os ramos daí resultantes no seio do ilhéu, constituindo os capilares sinusoides (Fig 44 E, F e G).

2 - Ramos acinosos

Seguindo os vasos intralobulares em séries de cortes, é possível observar arteríolas dividindo-se no parênquima acinoso. São vasos mais delgados que as arteríolas aferentes insulares (10 a 15 μm) e que se ramificam muito, distribuindo-se sobretudo nas áreas mais periféricas do lóbulo (Fig 45).

3. Ramos ductais

Das artérias interlobulares saem ramos que se dirigem aos plexos vasculares que rodeiam os canais excretores pancreáticos (Fig 46); os seus ramos terminais penetram na parede do canal até à submucosa, onde formam uma fina rede capilar.

Sinusóides insulares

Os ramos terminais da arteríola aferente que formam os "novelos" vasculares dos ilhéus, são muito contorcidos, largos, de parede fina, apresentando dilatações laterais (Fig 47 A). São verdadeiros sinusóides e à sua volta dispõem-se os cordões de células endócrinas, de tal forma que cada célula terá sempre um polo vascular (Fig 47 B). O seu calibre varia entre 8 e 30 μm. As dilatações laterais apresentam-se como "cotovelos" onde o vaso muda de direcção. Nestas dilatações encontram-se habitualmente as impressões deixadas nos moldes pelos núcleos das células endoteliais.

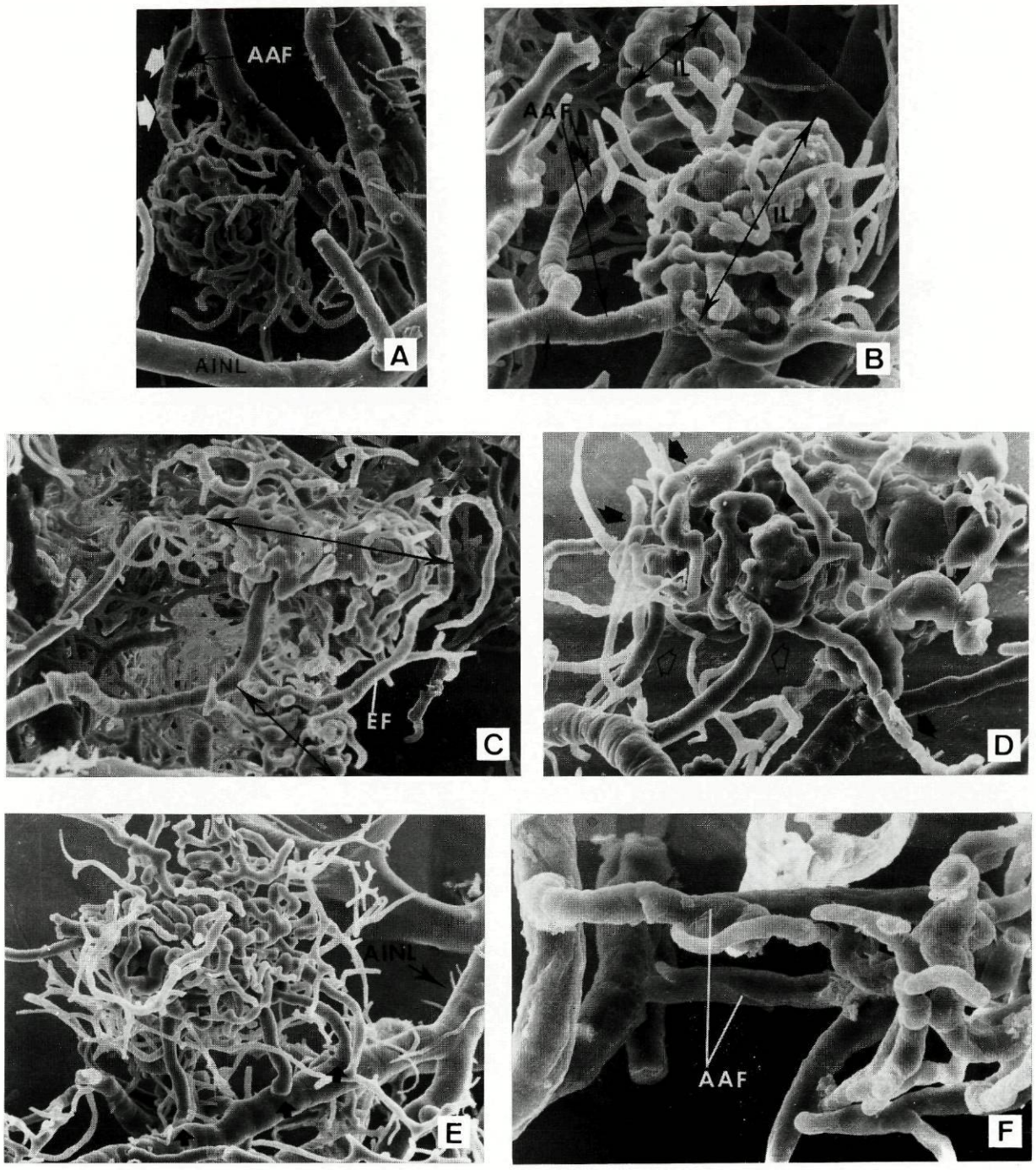
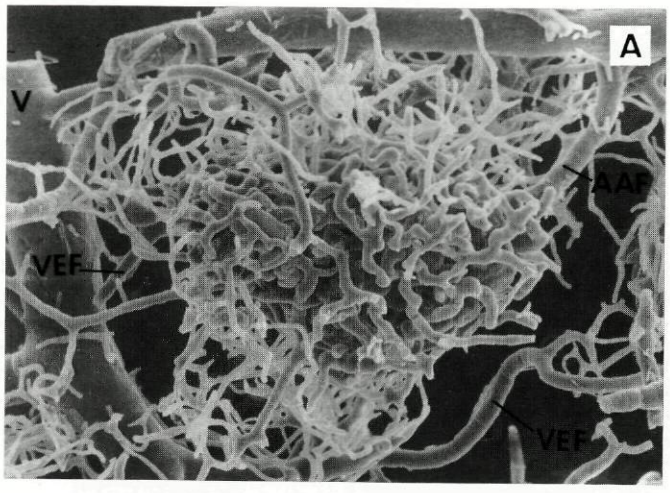
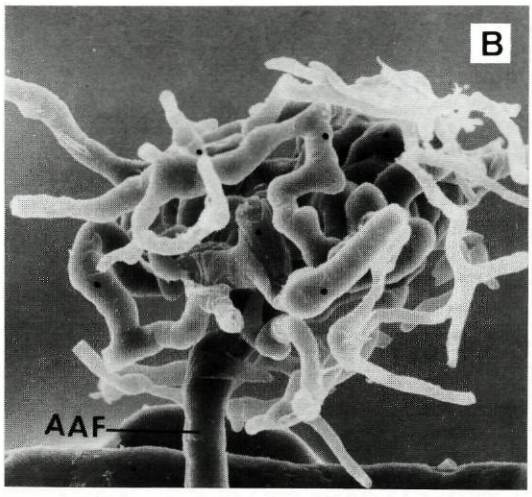
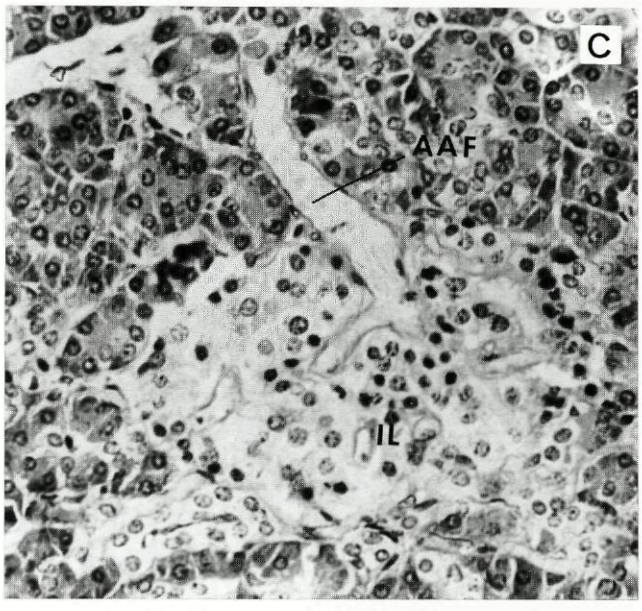


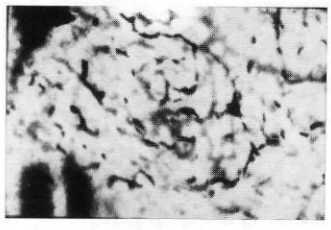
Figura 43. Ilhéus e respectivas arteríolas aferentes (AAF). Pontas de seta apontam aneis de contracção. Calibre variável entre 10 a 30 µm. **A.** x 200. Um ilhéu de Langerhans com duas arteríolas aferentes. AINL - arteríola intra-lobular com as suas impressões mais ovóides. **B.** Bifurcação de uma arteríola aferente para se distribuir por dois ilhéus. No ponto de bifurcação da arteríola aferente vê-se uma impressão nuclear de forma circular (seta). **C.** Idêntica situação. Dois ilhéus ligados por um vaso eferente (EF) do ilhéu maior. **D.** x 360. Ilhéu médio (200 µm) irrigado por 2 arteríolas aferentes, de 11 µm de diâmetro (pontas de setas vazadas). Do ilhéu saem várias vénulas eferentes de diâmetro médio de 9 µm (pontas de setas cheias). **E.** x 220. Ilhéu médio (227 µm) servido por três arteríolas aferentes (pontas de seta). Arteríola intra-lobular (AINL). **F.** x 600. Um pequeno ilhéu ventral (ramificação periférica) irrigado por duas arteríolas aferentes (AAF). *Moldes de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.*

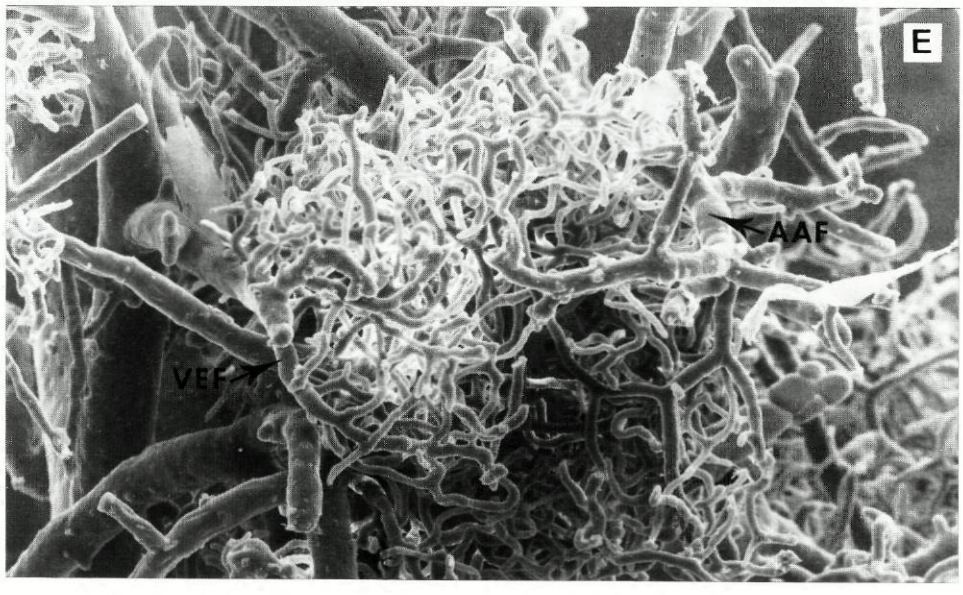

A
V
AAF
VEF
VEF


B
AAF


C
AAF
IL


D




E
AAF
VEF

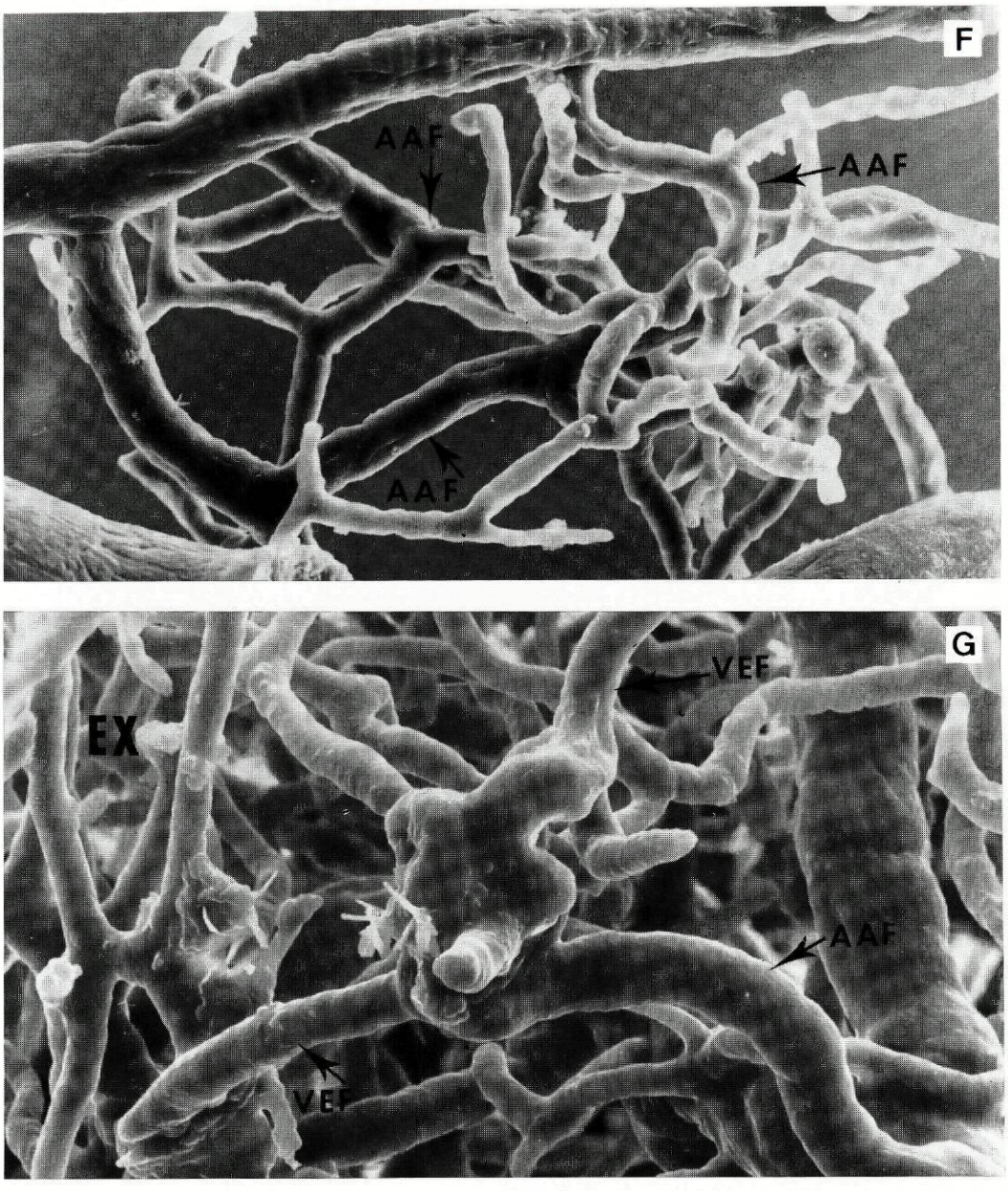


Figura 44. Diferentes tipos de ramificação das arteríolas aferentes (AAF). **A.** x 150. Ilhéu da área dorsal de grande diâmetro (315 μm), com divisão central da (AAF). Veia eferente do ilhéu (VEF) a terminar numa veia próxima. No plano inferior da fotografia vê-se uma outra VEF de um ilhéu vizinho a terminar na mesma veia. **B.** x 430. Ilhéu dorsal de tamanho médio, com divisão central da AAF, em múltiplos sinusóides de diâmetro médio de 10 μm, que chegam aos 23 μm nos locais onde formam cotovelos e que correspondem à localização dos núcleos das células endoteliais (assinalados com pontos). **C.** Ilhéu dorsal de 150 μm de maior diâmetro, vendo-se a sua AAF com divisão central. *Pâncreas humano. Fragmento de peça operatória. Coloração PAS. x 20.* **D.** 2 cortes seriados mostrando a divisão central de AAF em cabeça de medusa, a partir da qual irradiam os sinusóides em direcção à periferia do ilhéu. *Pâncreas de Cão. HE. x 20.* **E.** Um grande ilhéu (300 μm) da área ventral, *processus uncinatus*, do pâncreas de Cão. AAF a entrar por um dos polos do ilhéu e a ramificar-se na periferia. Do outro polo sai uma veia eferente. **F.** Ilhéu ventral de 80 μm de maior diâmetro e irrigado por 3 AAF que se dividem na periferia. **G.** Outro ilhéu ventral (75 μm) com a sua AAF e vénulas eferentes, projectados sobre uma amálgama de capilares do tecido exócrino (EX). A, B, E, F e G *Moldes de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.*



Figura 45. Ramos da arteríola do lóbulo secundário dividindo-se no tecido acinoso (seta). *Pâncreas de Cão. (Método de Pickworth-Fazio).*

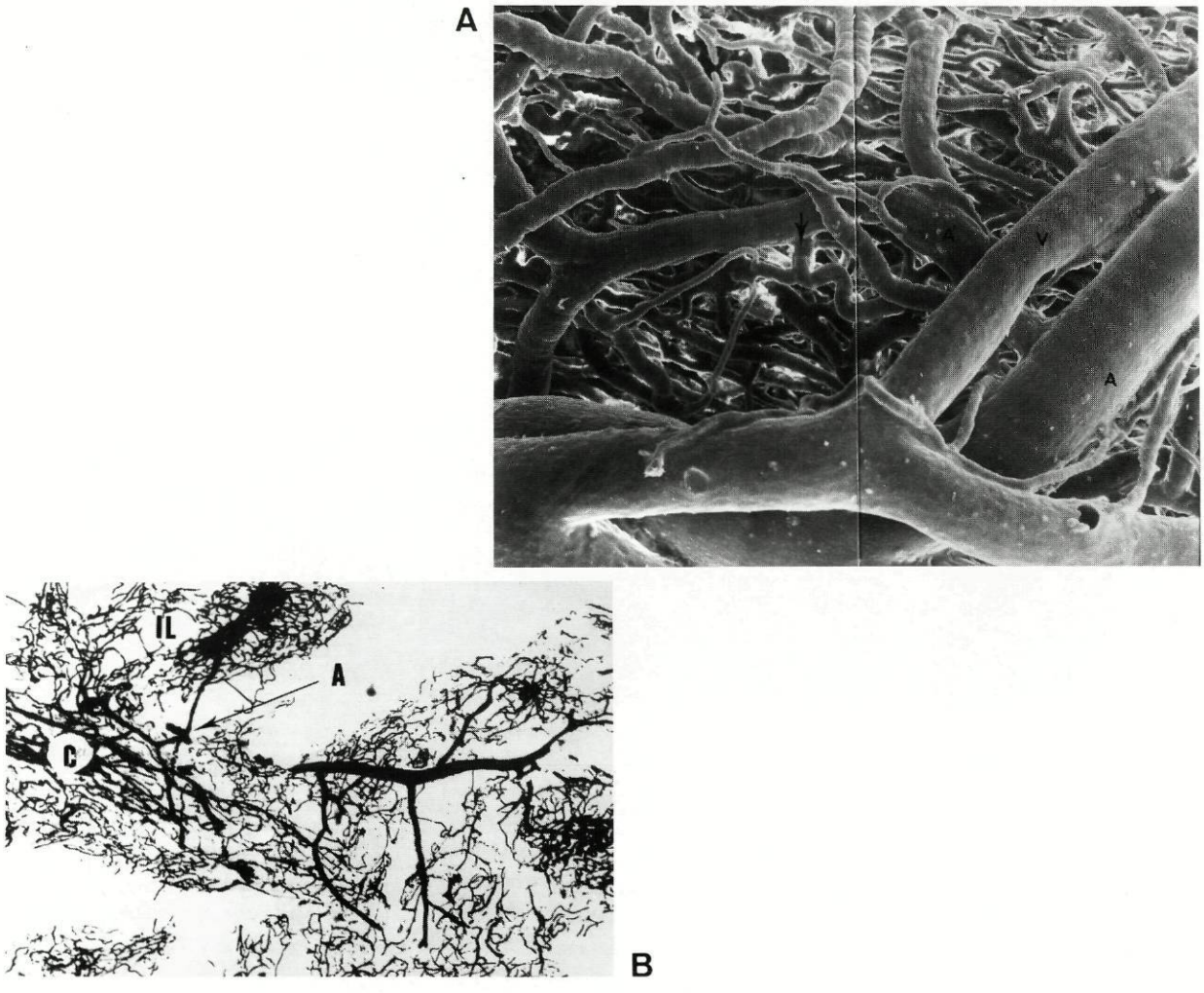
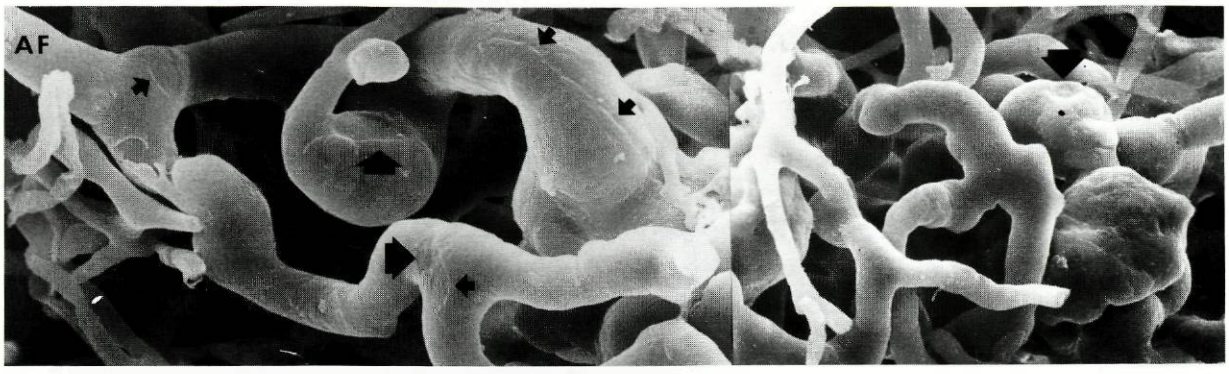


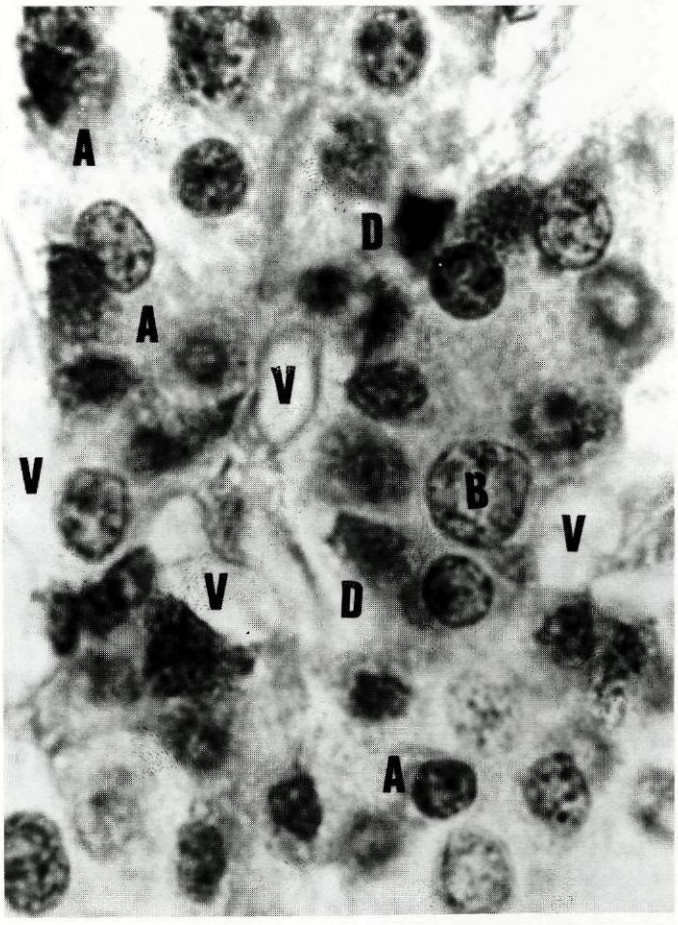
Figura 46. A. Artéria intralobular (A) (110 μm), ao lado de uma veia (V) (80 μm) e enviando um ramo (A') que se vai distribuir no plexo vascular peri-canalicular, a partir do ponto assinalado com a seta. *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.* **B.** Uma artéria intralobular (A) enviando um ramo para um grande ilhéu e dois outros que, por sua vez, se distribuem no plexo peri-vascular de um canal excretor (C). *Pâncreas de Cão injectado com solução de tinta da China gelatinada. Corte de 100 μm diafanizado.*

Os ilhéus são rodeados por uma rede de capilares sinusoidais, que escondem o seu interior, tendo o aspecto de um novelo quando observados em microscopia electrónica de varredura. Nos cortes observados em microscopia óptica, estes novelos vasculares têm uma forma circular, sendo como que formados por um capilar envolvente que, em alguns cortes, se apresenta contínuo (Fig 47 C).



B

A



C

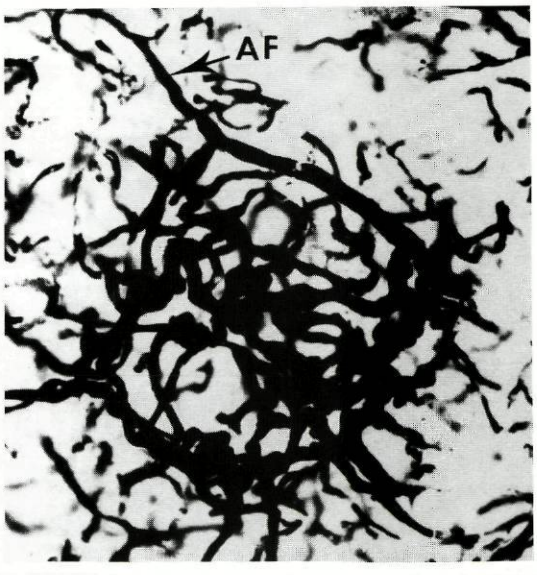


Figura 47. A. Novelo de sinusóides insulares. Notar uma ou outra impressão dos núcleos (setas maiores) e os contornos (setas menores) das células endoteliais. Arteríola aferente (AF). *Fotomontagem de um molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura (x 1100).* B. Ilhéu humano, dividido por septos vasculares (V), separando os cordões celulares (A - células α, B - células ß e D - células δ) x 500. *Pâncreas humano. Corte corado com a cromogranina. x 100.* **C.** Círculo peri-insular. Os sinusóides mais periféricos desenham um círculo à volta do ilhéu. *Pâncreas de Cão. Injectado com solução de tinta da China gelatinada. x 10.*

Da periferia dos novelos insulares sinusoidais saem múltiplos ramos eferentes que se afastam em sentido radiado do ilhéu (Fig 48 A e B) para irem ramificar-se no parênquima exócrino adjacente. São vasos de parede fina, regular, delgados (calibre médio 10 µm) (Fig 48 C), de aspecto semelhante ao dos capilares venosos que, em microscopia electrónica de varredura, se diferenciam por não mostrarem quaisquer impressões nucleares. De trajecto geralmente rectilíneo, saem radiariamente do glomérulo, formando à volta do novelo insular como que uma "aranha" de vasos eferentes que penetram, de seguida, na área acinosa do pâncreas. São vasos relativamente longos, com um comprimento entre 50 a 100 µm que se ramificam já longe do ilhéu.

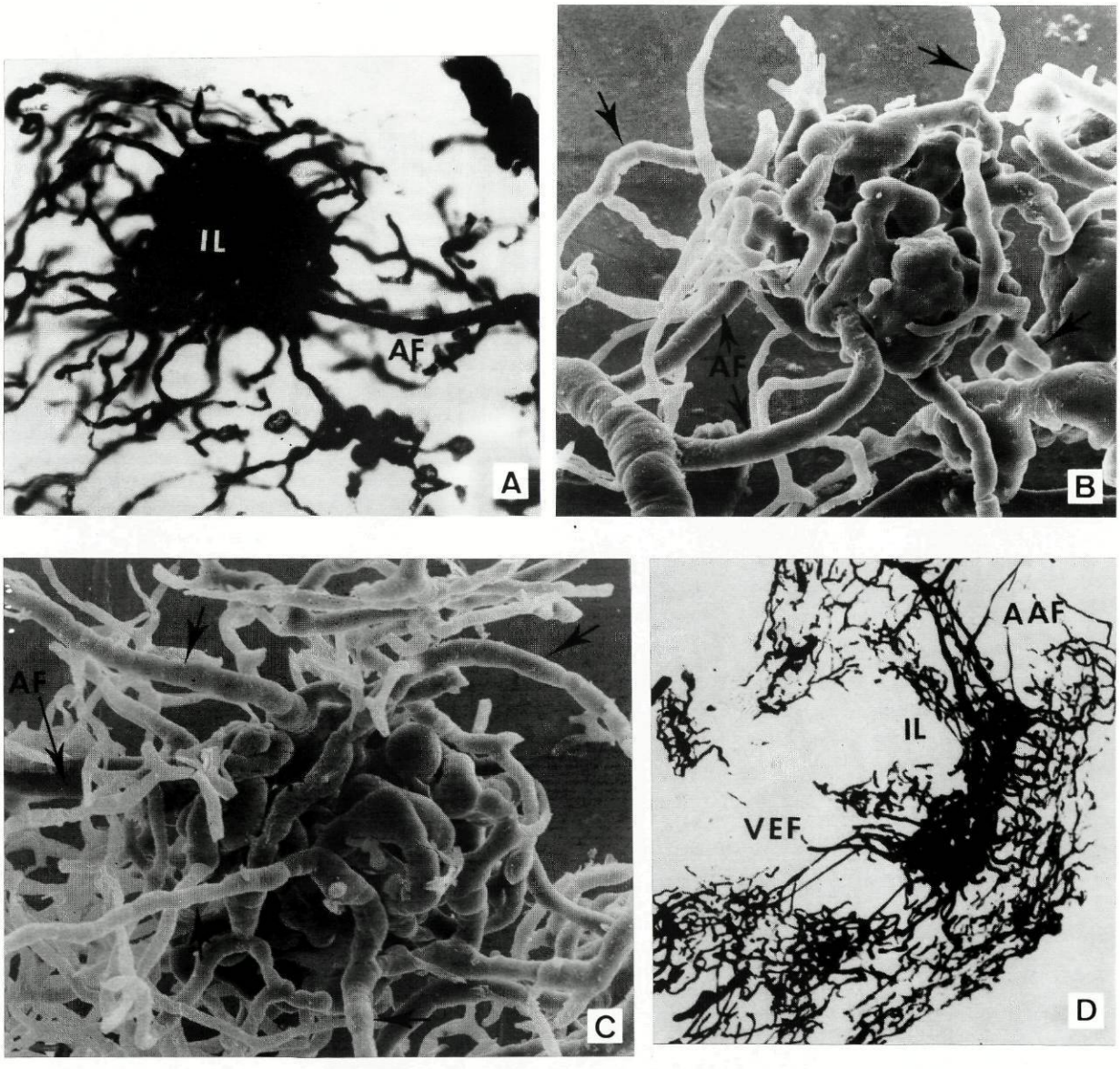


Figura 48. A. Ilhéu de Langerhans irrigado por uma arteríola aferente (AF), que forma o emaranhado de capilares sinusoidais; deles saem as vénulas eferentes, para o parênquima exócrino adjacente. Calibre médio 10 µm. *Microfotografia de cortes de pâncreas de Cão injectados com tinta da china gelatinada e diafanizados (Spalteholtz).* **B.** Ilhéu (120 µm) de onde saem várias vénulas eferentes (setas). **C.** Idem. Ilhéu com 160 µm. *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura. x360.* **D.** Um grande ilhéu (IL) com duas arteríolas aferentes (AAF) entrando por um dos polos do ilhéu. Pelo polo oposto saem vénulas eferentes (VEF) que se vão distribuir em dois outros ilhéus.

Vénulas eferentes

Estes vasos eferentes voltam a ramificar-se no parênquima acinoso adjacente, constituindo a rede de capilares exócrina.

As vénulas eferentes dos ilhéus maiores, por vezes, redistribuem-se a outros ilhéus, de menores dimensões, como se fossem subsidiários dos primeiros (Fig 48 D).

Capilares acinosos

Constituem uma rede capilar extremamente complexa e densa, formada por vasos de calibre aproximado de 5-6 µm. Profusamente anastomosados entre si, podem assumir formas variadas, algumas delas bizarras (Fig 44 G).

Possivelmente com origem nos capilares peri-acinosos, podem ver-se alguns destes vasos distribuindo-se pela parede dos vasos mais calibrosos, lembrando os *vasa vasorum* (Fig 49). Já em 1945, estes vasos foram descritos e definidos por Ayres de Sousa e Celestino da Costa (1960).

Vénulas

Nem todos os vasos que saem do ilhéu de Langerhans percorrem o trajecto acima descrito, isto é, passando pela rede acinosa. Há outras vénulas que, saindo do ilhéu, se reunem a outras de maior calibre, indo terminar directamente nas veias intra e, depois, nas interlobulares (Fig 50). Tais vénulas são mais visíveis nos grandes ilhéus de Langerhans (Fig 48 E).

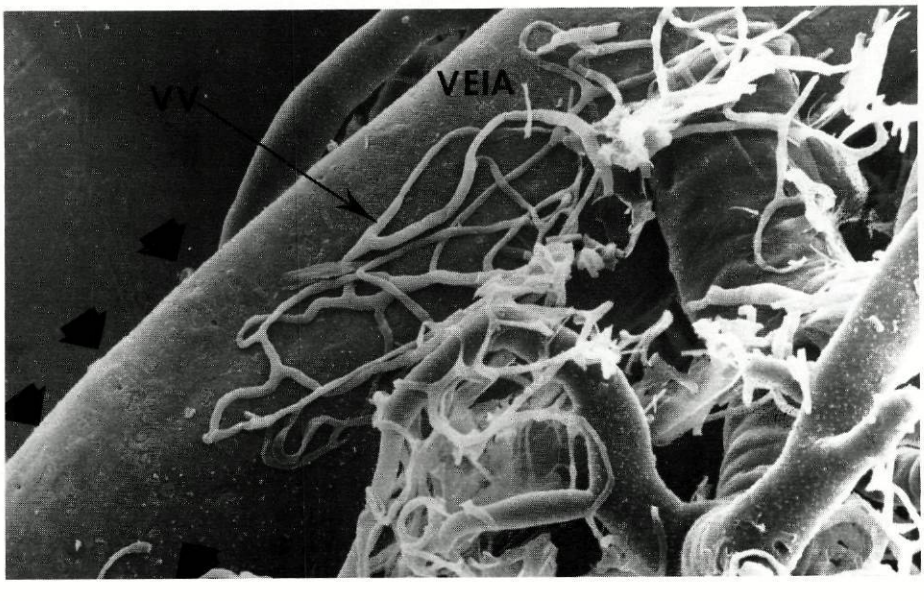


Figura 49. Uma grande veia com os seus vasa vasorum (5 µm de diâmetro) (seta comprida). Impressões dos núcleos das células endoteliais dispostos em linha (cada ponta de seta grossa aponta uma linha). *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura.*

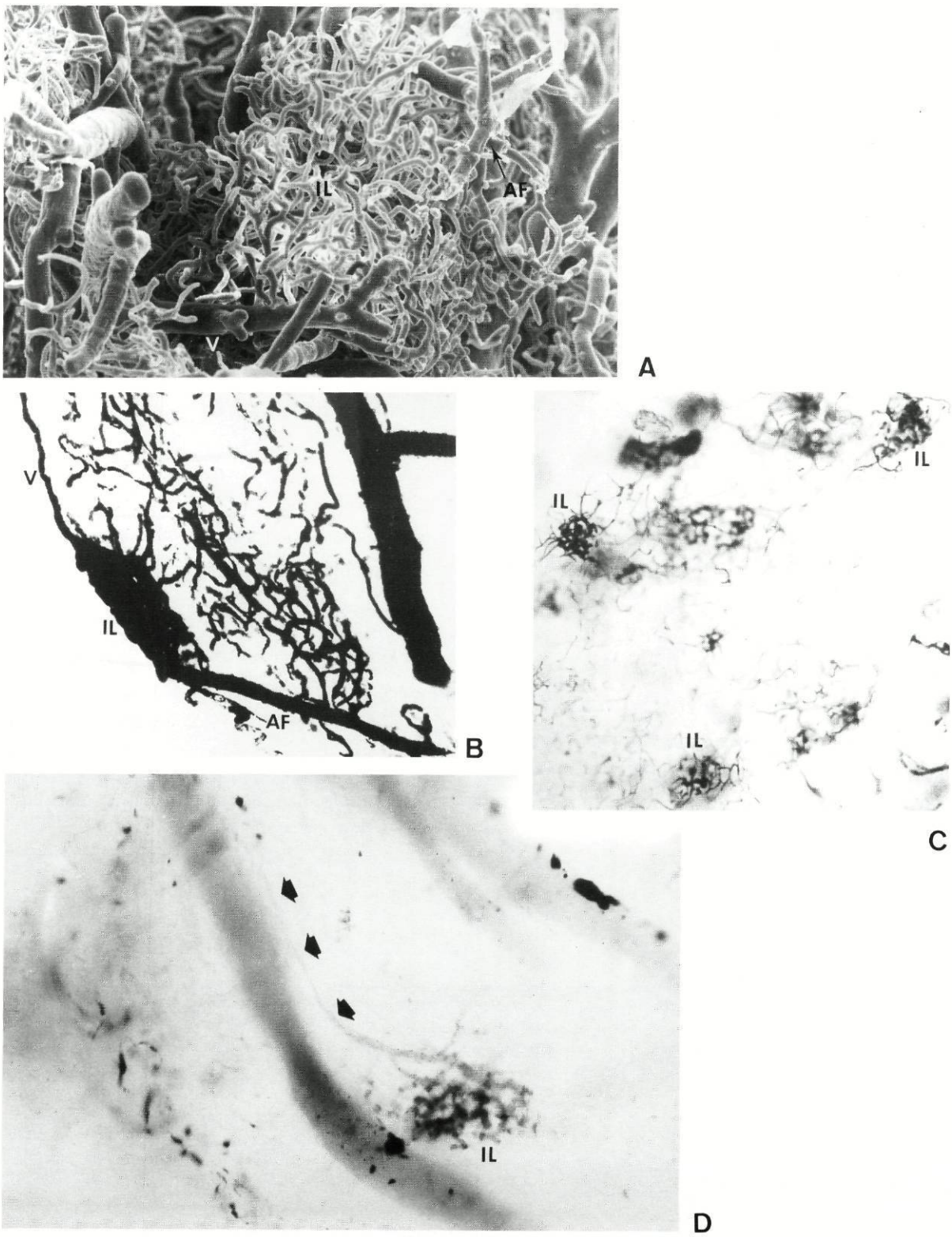
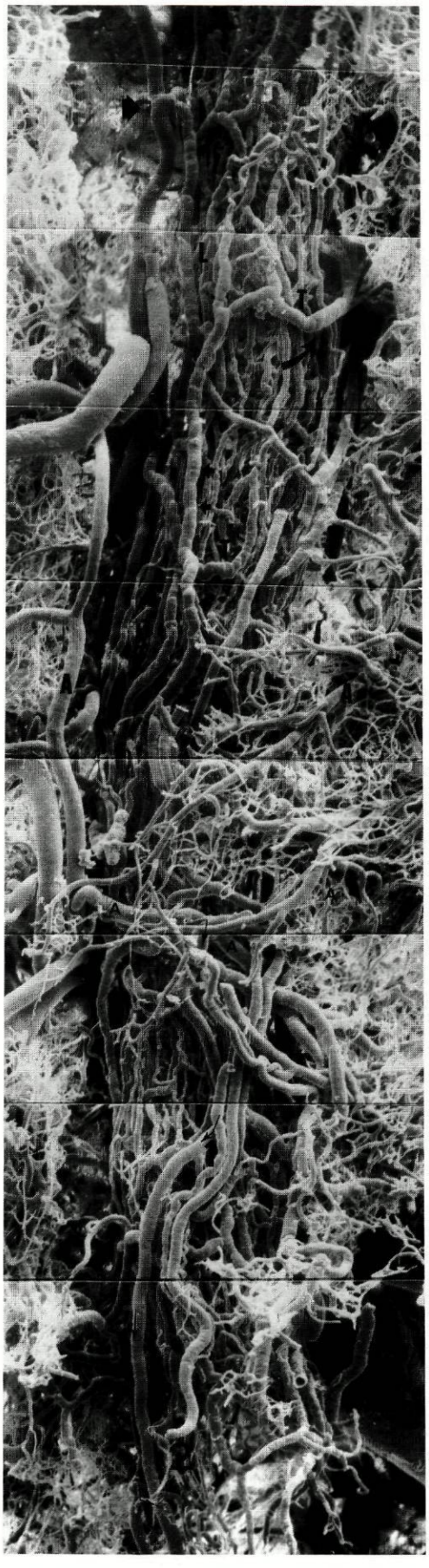


Figura 50. A. Veia (V) saindo do ilhéu, reunindo-se a outras maiores para terminar numa veia intralobular. Arteríola aferente (AF) entrando pelo polo oposto do ilhéu de Langerhans. *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura. x160.* **B.** Um ilhéu (IL) de tamanho médio (cerca de 200 μm) colocado junto da periferia de um lóbulo, como que encostado ao seu revestimento conjuntivo. De uma das suas extremidades sai uma veia (V) que, alongando-se pela periferia do lóbulo, vai terminar numa veia interlobular. AF - arteríola aferente. *Microfotografias de cortes de pâncreas (área dorsal) de Cão injectados por via arterial com tinta da china gelatinada e diafanizados (Método de Spalteholtz). x10.* **C. e D.** Glomérulos vasculares dos ilhéus injectados pelas veias. *Pâncreas de Cão, área dorsal, injectado pelas veias com solução gelatinada a 30 %, corada com azul de Berlim. Corte 100 μm, diafanizado.*



Da rede capilar que rodeia os ácinos, saem as vénulas que se reunem umas com as outras na periferia dos lóbulos secundários do pâncreas para constituir troncos venosos (Fig 51). Estes dirigem-se para o centro do lóbulo secundário para, em direcção oposta à das artérias, se reunirem com outros elementos venosos e dar origem às veias intra e depois às interlobulares. As veias interdigitam-se com as artérias, caminhando mais perto da periferia e dos septos entre os lóbulos secundários.

Algumas dessas veias não seguem, contudo, esse caminho e dirigem-se para colectores venosos que se dispõe em volta dos canais excretores, formando um rico plexo venoso (Fig 51, 52 e 58 B). Este plexo venoso é aparentemente constituido por veias provenientes do tecido acinoso adjacente que abordam o canal e à volta dele se ramificam em vasos de orientação transversal e longitudinal, formando uma rede venosa de vasos de calibre médio de 25 a 40 µm, longos, com poucas ramificações, praticamente desprovidos de impressões nucleares, mas com frequentes impressões em forma de anel. São vasos bastante compridos e relativamente rectilíneos, sendo possível acompanhar um só destes vasos ao longo de distâncias tão longas como 2 mm.

Figura 51. Vista de conjunto de um plexo peri-canalicular. Drenagem do plexo para as veias interlobulares (V) (seta grossa). Artérias (A). Este plexo é constituido por veias que se ramificam num plano mais superficial em vasos de orientação transversal (T) e longitudinal (L). São veias de calibre médio de 25 a 40 µm, longas, com poucas ramificações, praticamente desprovidas de impressões nucleares, traduzindo a sua natureza de vasos de baixa pressão e a ausência de camada elástica. As impressões visíveis são características de veias (seta curva). Apresentam frequentes impressões em anel (setas pequenas). Setas delgadas apontam o trajecto de uma arteríola que se dispõe ao longo do canal excretor e envia, em pelo menos dois pontos (1) e (2), ramos delgados para o plexo canalicular. *Molde de Mercox de pâncreas de Cão em microscopia de varredura. x100.*

Este plexo venoso encontra-se organizado em camadas, aparentemente duas, uma na porção mais externa e outra na parte média da parede do canal (Fig 52). As veias da camada externa são de maior calibre e apresentam inúmeras impressões circulares ao longo do seu trajecto. Estas impressões também se notam nas veias da camada mais profunda, mas não são tão marcadas. Cada veia de cada uma destas camadas contacta com as suas vizinhas e com as veias da outra camada por veias delgadas e curtas.

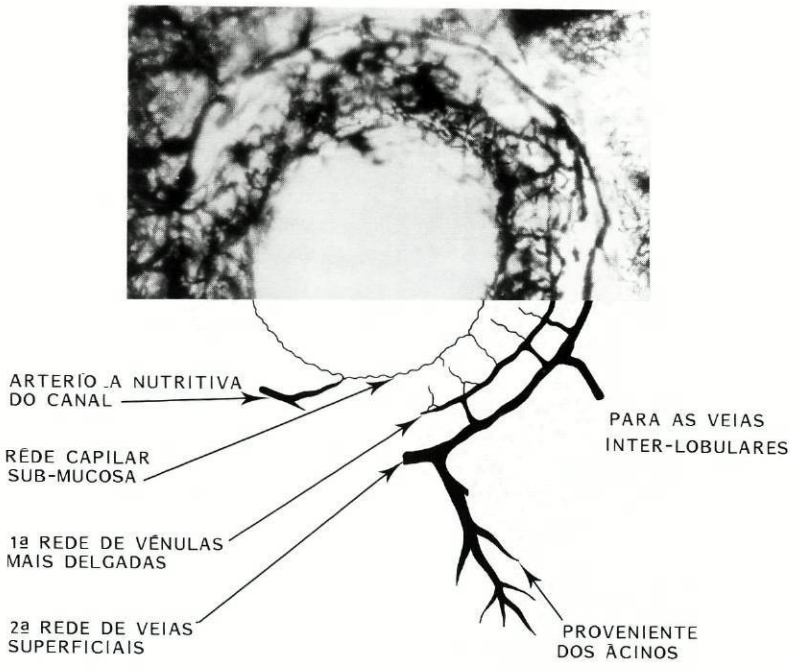


Figura 52. Organização do plexo venoso por camadas. *Microfotografia em lupa de corte de pâncreas de Cão injectado pelas veias com gelatina a 20 % corada com azul de Berlim.*

Do plexo venoso peri-canalicular saem veias que, de calibre progressivamente maior, se vão reunindo para desembocar nos colectores venosos inter-lobulares (Fig 53).

Em microscopia electrónica de varredura, as veias são facilmente identificáveis devido à sua superfície mais irregular e ao seu trajecto mais sinuoso (Fig 42 D). Têm maior calibre que os vasos arteriais e as suas impressões nucleares são mais arredondadas, por vezes com o seu maior eixo perpendicular ao eixo do vaso. Ocasionalmente, podem ver-se estas impressões nucleares venosas dispostas em linha transversal (Fig 49), aspecto que nunca vimos referenciado na bibliografia consultada.

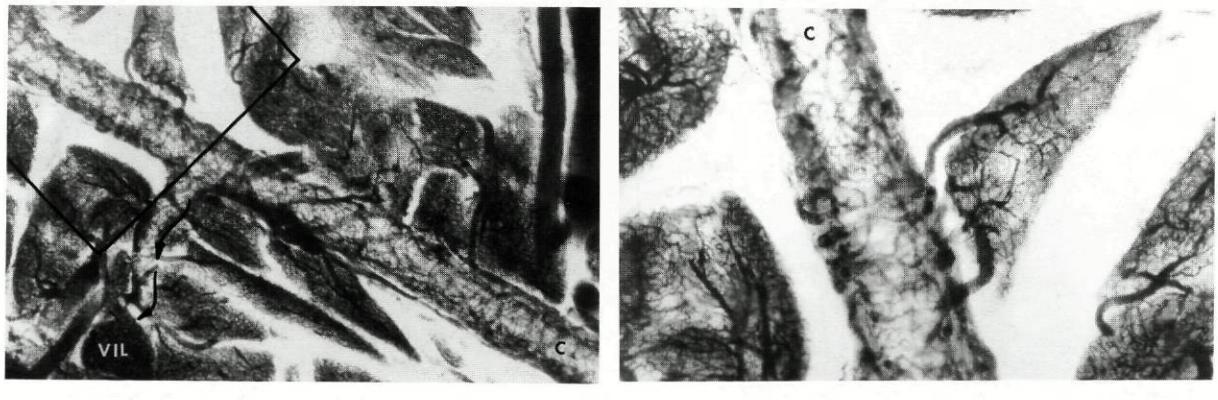


Figura 53. A. Plexo vascular peri-canalicular (C). Veias que se formam no parênquima exócrino e se dividem novamente no plexo em volta dos canais. As setas apontam o trajecto de uma veia saindo do plexo peri-canalicular, para ir terminar numa veia interlobular (VIL). **B.** Maior ampliação da área assinalada em A, mostrando veias saindo de um pequeno lóbulo e a dividirem-se no canal. *Microfotografias de cortes de pâncreas de Cão. (Método de Pickworth-Fazio).*

4.2.3 Microanatomia dos Ilhéus de Langerhans

Estudámos a organização histológica dos ilhéus de Langerhans em cortes de pâncreas humanos, de Cão e de Rato utilizando a microscopia óptica, a imunocitoquímica de cortes seriados e a microscopia electrónica de transmissão, procurando diferenças entre as áreas dorsal e ventral do pâncreas.

Estrutura Histológica dos Ilhéus

Cada ilhéu é formado por células ß, produtoras de insulina, células α, produtoras de glucagon, células δ, produtoras de somatostatina e células PP, produtoras de polipeptídeo pancreático (Fig 54).

Célula ß

As células ß são células de forma poliédrica, de citoplasma claro, com núcleo esférico, de cromatina regular e possuindo 2 a 3 grandes nucléolos (Fig 54 A e B). Coram com a fucsina aldeído e a pseudoisocianina. As células situadas junto aos capilares sinusoidais são, em geral, maiores e apresentam-se mais intensamente coradas.

Em microscopia electrónica de transmissão as células ß são identificáveis por possuirem vesículas com uma membrana fina e lisa contendo grânulos de formas geométricas rectangulares (rombóides), poliédricas ou de forma irregular (Greider, 1970). Os seus grânulos não aderem à membrana vesicular. Assumem também frequentemente a forma esférica, sobretudo no Homem. Há grandes variações entre as diversas espécies animais (Lacy, 1962). As vesículas contendo grânulos são mais frequentes entre o núcleo e o polo vascular da célula; à volta das cisternas do Golgi há múltiplas vesículas constituindo formas de transição entre os grânulos do Golgi e as granulações ß; estas aderem à membrana celular e abrem-se no espaço sub-endotelial. Apresentam frequentemente corpos ceróides no seu citoplasma (Fig 55 e 56).

Célula α

As células α são células de contorno esférico, de núcleo mais escuro do que o das células ß, possuindo citoplasma igualmente mais escuro. Coram com o ácido fosfotúngstico e a cromogranina (Fig 54 C). Impregnam-se pela prata pelo que coram pelo método de Grimelius.

Em microscopia electrónica estas células são identificáveis por possuirem grânulos citoplásmicos densos, esféricos, regulares e muito iguais; estão contidos em sacos de parede lisa. Os seus grânulos são maiores do que os das células ß, mas mais pequenos que os grânulos de zimogéneo das células do pâncreas exócrino; apresentam-se com um "centro" mais denso, excêntrico e o resto da vesícula é preenchido por uma matriz menos densa, rodeada de perto pela membrana da vesícula (Greider, 1970). Os seus aparelhos de Golgi são pequenos mas muito numerosos (Rall, 1973). Apresentam mitocôndrias filamentares, mais pequenas e menos numerosas do que as das células ß e têm menos corpos ceróides. Os seus núcleos têm um aspecto pregueado.

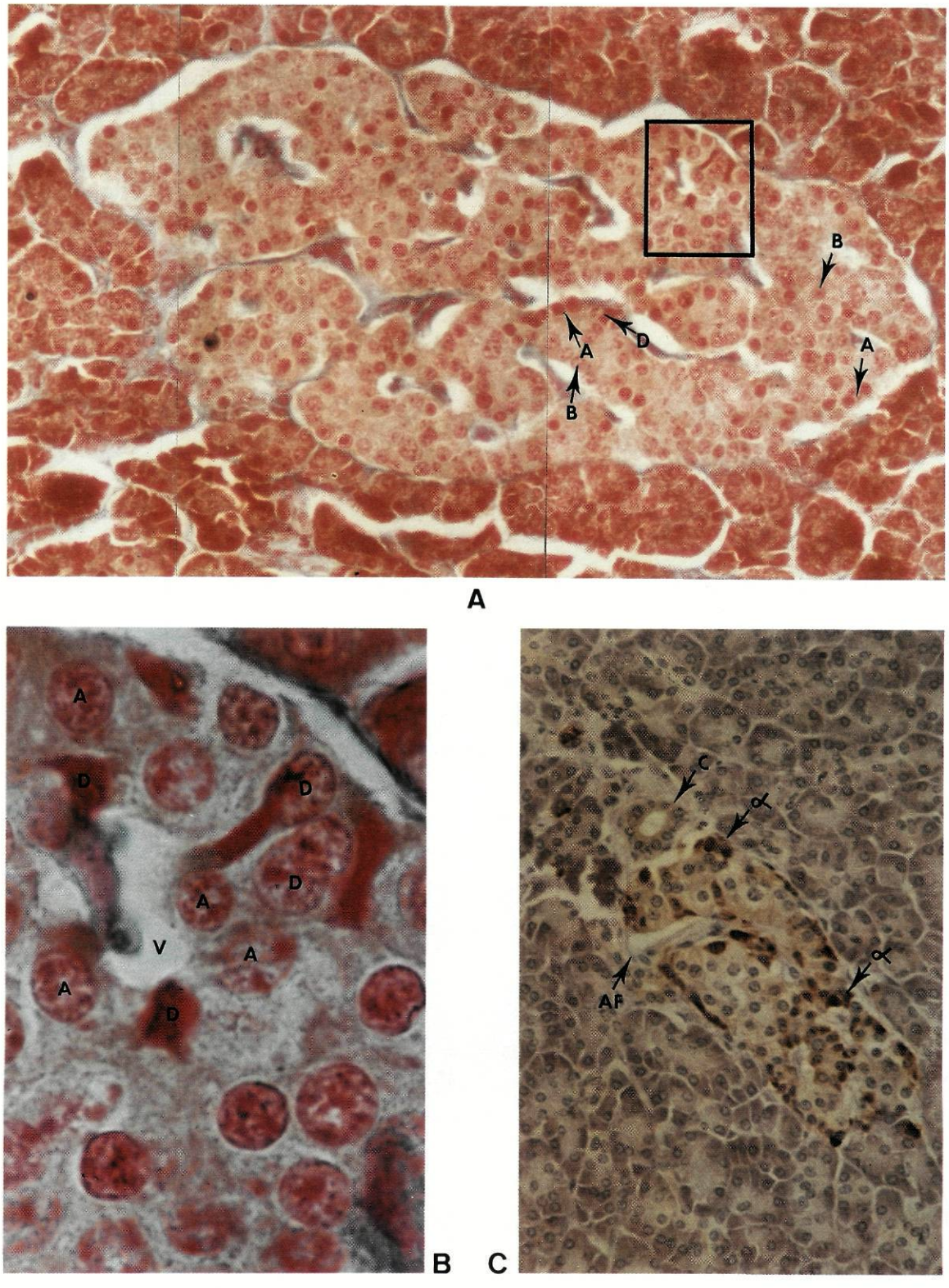


Figura 54. Características dos ilhéus de Langerhans e das suas células em microscopia de luz. **A.** Aspecto geral de um ilhéu. Células ß, α e δ. x 20. **B.** Maior ampliação do rectângulo assinalado em A, mostrando as características dos vários tipos de células. A - células α, D - células δ, V - sinusóide insular. x 100. *Pâncreas humano (área dorsal). Mallory-Heidenhaim, Azan-Gomori.* **C.** Ilhéu situado junto de um canal excretor (C), com células α na periferia. AF - arteríola aferente. *Pâncreas humano (área dorsal). Peça cirúrgica. Cromogranina. x10*



Figura 55. Porção lateral de um ilhéu, vendo-se a membrana basal (setas) separando o pâncreas endócrino do exócrino (PEx). Vêm-se várias células ß (B) com as suas vesículas preenchidas por granulações esféricas (1) ou cristais de insulina de forma em bastonete (2) ou como cruzes de Santo André (3); duas células PP, incompletamente separadas por uma membrana mais elaborada que a separação entre as restantes células e com as suas características vesículas, com um centro mais denso e periferia mais clara (pontas de setas brancas); os núcleos são de contornos tortuosos, com profundas reentrâncias. Vêm-se duas células δ (D) com o núcleo mais semelhante ao da célula ß, mas mais irregular; as suas vesículas são densas e pequenas, sem o halo claro tão marcado como o das células PP. *Pancreas de Cão. Área ventral. Fotografia nº 116324. GAFACA + Tetróxido de ósmio. x 4000.*

Célula δ

São células com núcleos semelhantes aos das células α, com citoplasma também escuro. Têm forma muito irregular, frequentemente triangular. Dispõem-se habitualmente junto das células α e dos capilares (Fig 54 A e B). Coram de azul pela técnica de Mallory-Azan.

Em microscopia electrónica de transmissão são identificáveis por possuirem grânulos menos densos e desiguais. Em geral, são maiores que os grânulos ß e α (Like, 1967). As vesículas são preenchidas completamente por uma matriz, fina e homogénea, e, dentro delas, encontram-se os grânulos (Figs 55 e 56).

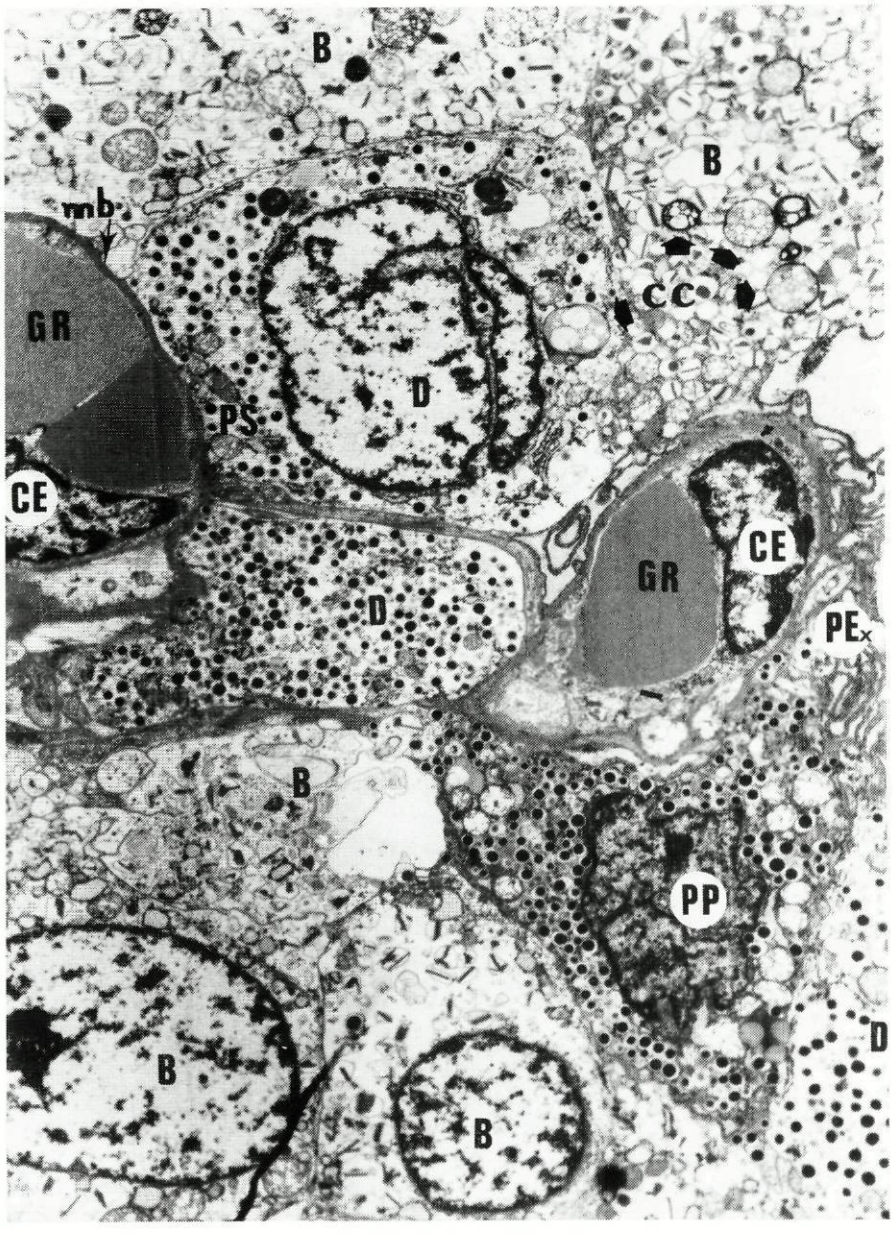


Figura 56. Parte de um ilhéu em volta de dois sinusóides. Numa das células δ (D) é aparente o maior nº de vesículas no polo secretor (PS) da célula. Membrana basal (mb), pâncreas exócrino (PEx), células ß (B), uma célula PP, células δ (D); sinusóides, glóbulos rubros (GR), células endoteliais (CE) e seus núcleos. Corpos ceróides (CC). *Pancreas de Cão. Área ventral. Fotografia nº 116321. GAFACA + Tetróxido de ósmio. x 3000.*

Célula PP

Estas células dos ilhéus de Langerhans são muito semelhantes às células α, das quais não se distinguem em microscopia óptica.

Em microscopia electrónica de transmissão são identificáveis por terem núcleos irregulares, de cromatina densa, sem nucléolos e grânulos muito densos e regulares, ocupando apenas parcialmente as vesículas onde se encontram (Fig 55).

Nos ilhéus das espécies estudadas, verificámos que as células ß, sempre em maior quantidade do que as outras, ocupam uma posição mais central (Fig 54 D). Esta disposição é bem evidente nos pequenos ilhéus de Langerhans. A esta porção central do ilhéu chamámos medular ("core" dos autores anglo-saxónicos); é ocupada, quase exclusivamente, pelas células ß. Por fora da medular, dispõe-se uma segunda camada, ou córtex, de composição hetero-celular de células δ, α e PP (Fig 54 D). São os ilhéus em "manto" ("mantle islets") dos autores anglo-saxónicos; são mais frequentes na área dorsal do que na ventral do pâncreas.

Também há ilhéus em que a sua organização celular se faz em "clusters", isto é, em que as células se agrupam em ninhos, constituidos por diferentes tipos celulares. O arranjo mais frequentemente encontrado é o de um centro de células ß, com acumulações periféricas de células α e δ.

Nos grandes ilhéus de Langerhans de pâncreas humano e de Cão, encontrámos uma divisão da massa total do ilhéu em lóbulos, incompletamente separados por septos conjuntivo-vasculares. Cada lóbulo apresenta a sua parte central ocupada quase exclusivamente por células ß (Fig 54 A); as células α situam-se preferencialmente na periferia do ilhéu, mas há igualmente células α ao longo dos septos conjuntivo-vasculares que subdividem o ilhéu; e as células δ situam-se numa área entre a massa celular ß do interior do ilhéu de Langerhans e a camada periférica de células α. As células δ encontram-se caracteristicamente afastadas umas das outras, sem formar grupos celulares. Têm um citoplasma alongado e encontram-se junto dos capilares insulares. No ponto de entrada da arteríola aferente no ilhéu, é frequente verem-se pequenos aglomerados de células δ, que frequentemente se dispõem acampanhando os capilares para o interior do ilhéu.

O córtex dos ilhéus de Langerhans apresenta diferente composição celular, conforme a área do pâncreas que se considere. Na área do pâncreas caudal, as células produtoras de glucagon, as células α, predominam. Pelo contrário, nos 2/3 inferiores da cabeça e particularmente no *processus uncinatus*, predominam as células produtoras de polipeptídeo pancreático, as células PP, enquanto que são práticamente inexistentes as células produtoras de glucagon (Fig 57).

É frequente observar células produtoras de polipeptídeo pancreático fora dos ilhéus, dentro dos ácinos, entre as células acinosas ou na parede dos canais excretores pancreáticos, por fora das células que formam a parede do canal (Fig 57).

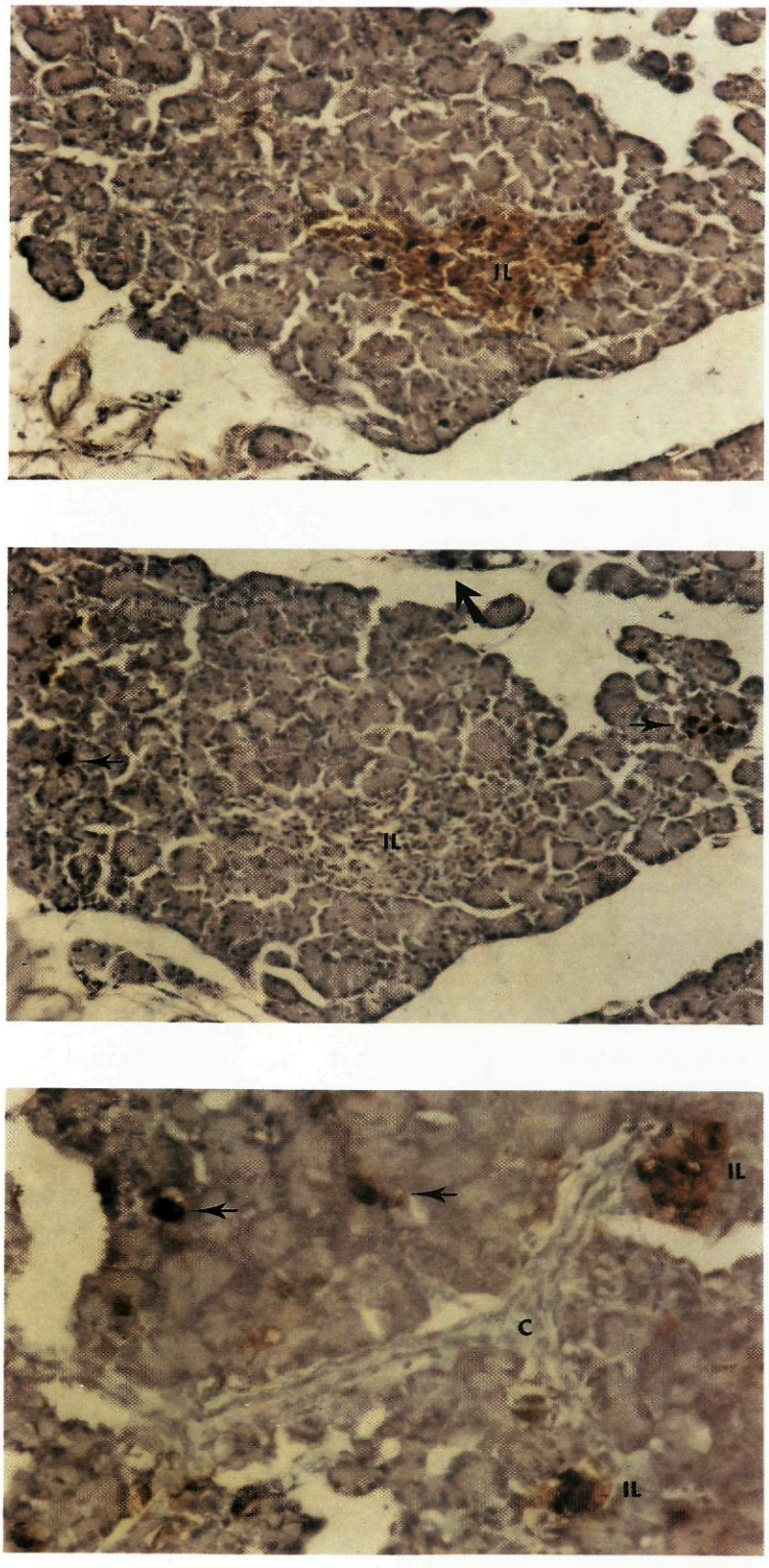


Figura 57. A. Células α na periferia de um ilhéu dorsal, mostrando glucagon no seu interior. **B**. O mesmo ilhéu sem coloração para a substância PP. Pelo contrário, células dispersas entre os ácinos exócrinos (setas delgadas) e células na parede dos canais excretores (seta grossa) exibem uma forte fixação da coloração específica para aquela substância. **C**. Ilhéus ventrais (IL) corando especificamente para o polipeptídeo pancreático. Há também fixação em células dispersas. *Pâncreas de Cão. Cortes seriados corados por imunocitoquímica para a insulina, glucagon, somatostatina e PP. x 10.*

Número, Forma e Dimensões dos Ilhéus

Procedemos, por métodos morfométricos atrás expostos, à medição do diâmetro médio dos perfis de ilhéus observados em cortes seriados e à determinação do seu número por unidade de superfície e por unidade de volume, nas áreas dorsal e ventral do pâncreas de Cão. Foi ainda observada e anotada a forma dos ilhéus.

O estudo quantitativo dos ilhéus de Langerhans mostrou que estas estruturas não se encontram igualmente representadas nas áreas dorsal e ventral do pâncreas do cão.

No que diz respeito ao número de perfis de ilhéus por unidade de superfície ("packing density") (nº / mm^2), verificámos que entre o pâncreas dorsal e o ventral existe uma diferença muito significativa: na área dorsal encontram-se 5,05 ± 1,84 perfis por mm^2, enquanto que no pâncreas ventral apenas observámos 3,08 ± 1,02 por mm^2 (Quadro XV).

Quadro XV - Número de perfis por unidade de área (N_A) de tecido pancreático e respectivos desvios padrões para os 5 animais estudados .

ANIMAL	ÁREA	$\bar{X}$ N_A	DP
I	DORSAL	4,77	1,41
	VENTRAL	3,25	1,21
II	DORSAL	5,83	2,05
	VENTRAL	2,70	1,83
III	DORSAL	7,69	2,14
	VENTRAL	4,77	2,32
IV	DORSAL	4,18	1,93
	VENTRAL	2,19	2,04
V	DORSAL	2,78	1,48
	VENTRAL	2,49	1,49
TOTAIS	**DORSAL**	**5,05**	**1,84**
	VENTRAL	**3,08**	**1,02**

Os ilhéus de Langerhans são estruturas de forma aproximadamente esférica. A sua forma e dimensões variaram de área para área do pâncreas, quer do Cão quer das outras espécies estudadas (Fig 58).

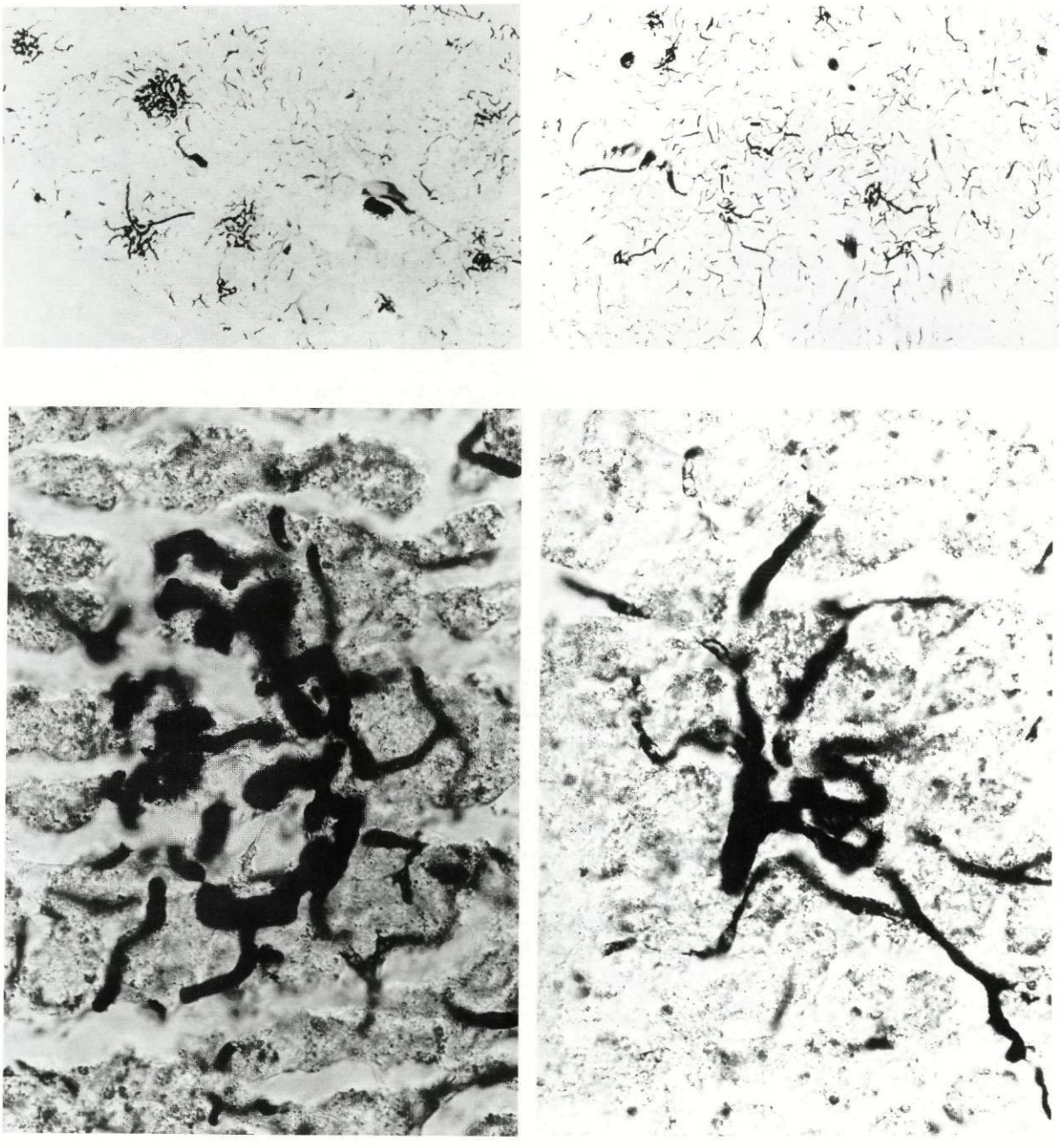


Figura 58. A. Ilhéus dorsais, grandes e bem definidos. **B.** Ilhéus ventrais, pequenos e mal definidos. x40. **C.** e **D.** Ilhéus dorsal e ventral, respectivamente. x100. *Pâncreas de Cão injectado com solução de tinta da China gelatinada a 15 %. Corte 100 µm, diafanizado. C e D - fotografias obtidas com contraste diferencial de interferência.*

Quanto mais pequenos são os ilhéus, mais a sua forma é próxima da esférica. Os ilhéus grandes são mais frequentemente de forma irregular (Fig 59).

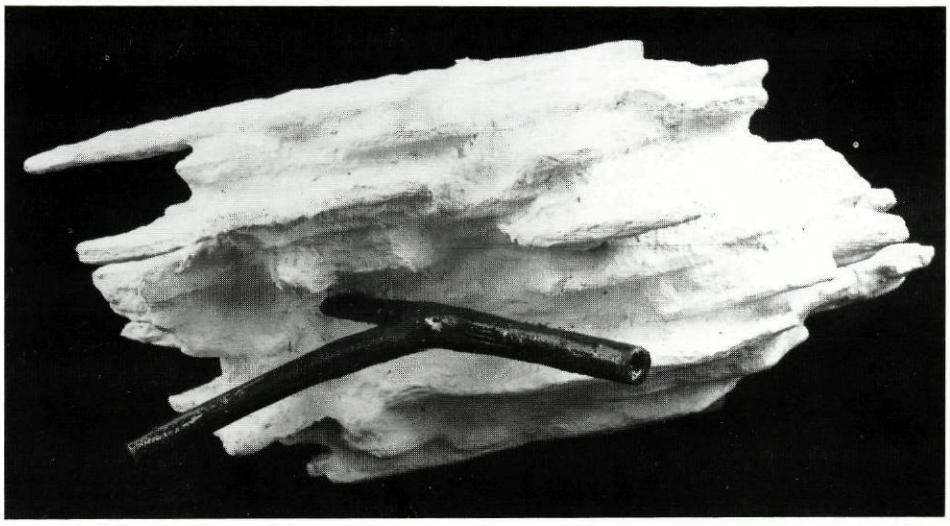
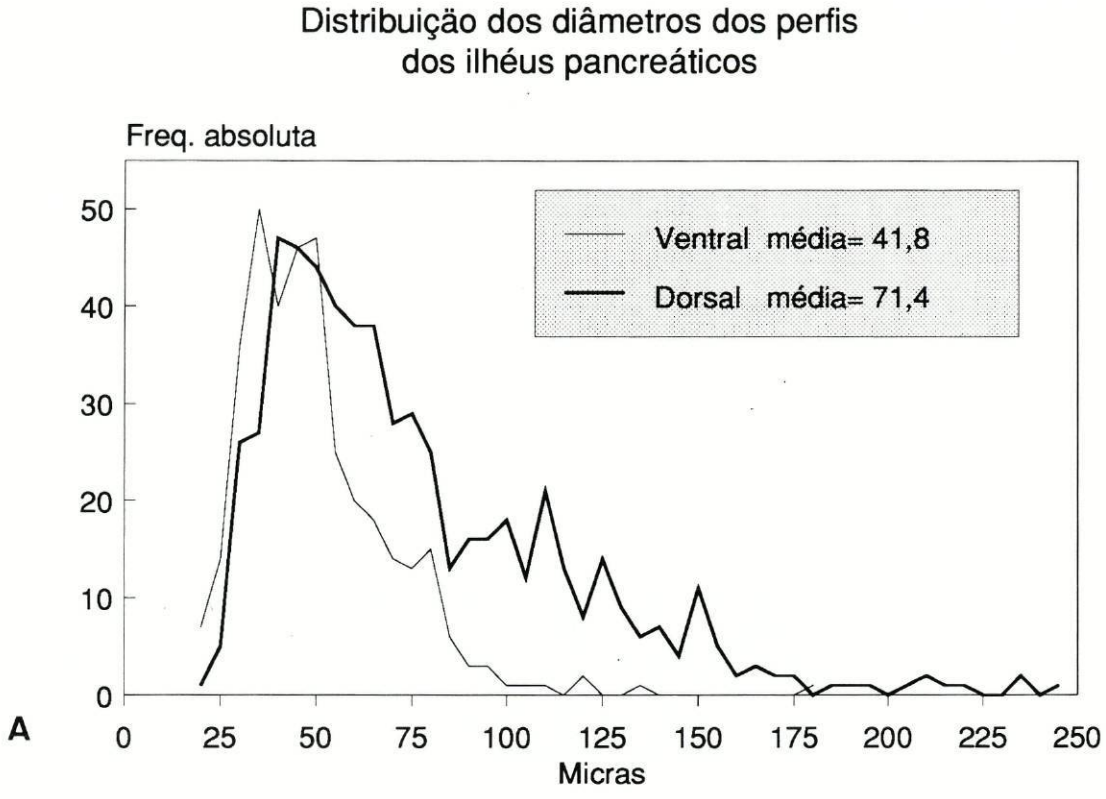


Figura 59 - Representação de um ilhéu e sua artéria aferente, reconstruido a partir de cortes seriados

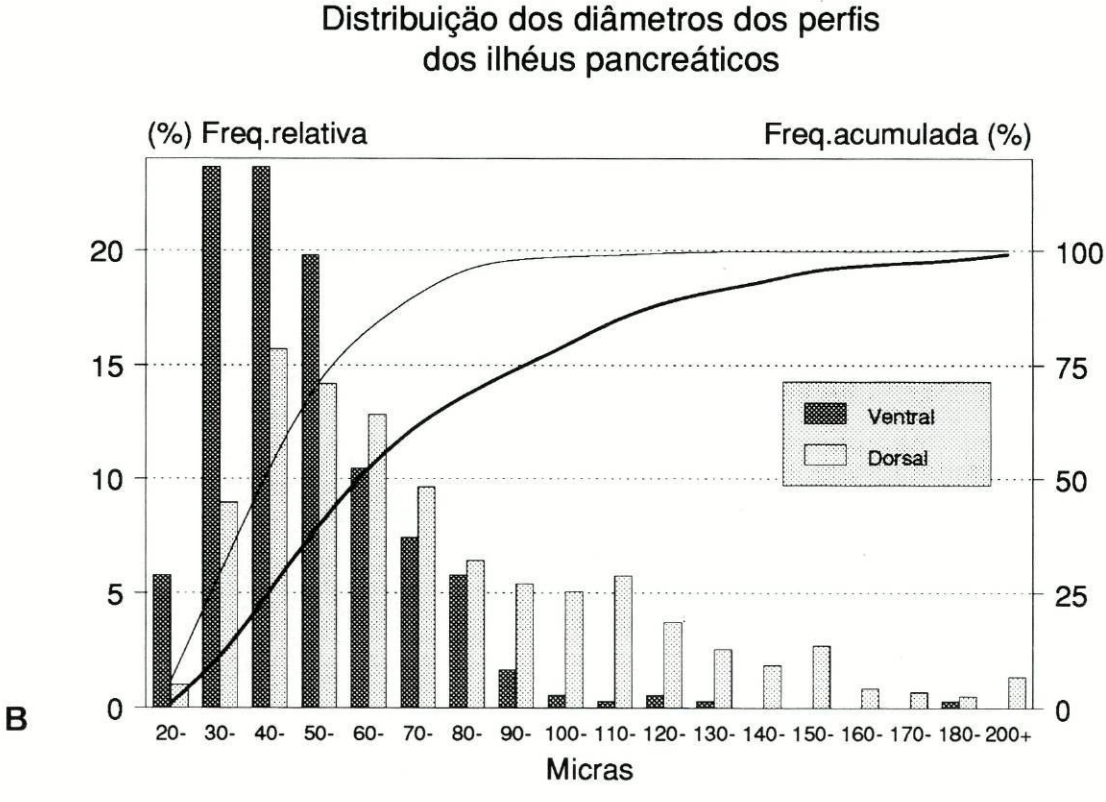
	DRS	VNT
I	85,5	45,9
II	62,5	40,3
III	58,7	34,1
IV	65,2	44,7
V	85,0	44,1
MÉDIA	**71,4**	**41,8**
	(12,9)	(4,8)

O diâmetro médio dos perfis de ilhéus observados na área dorsal (DRS) é de 71,38 mm e na área ventral (VRS) é de 41,81 (Quadro XVI) ($p < 0.01$).

Na Figura 60 representa-se a distribuição dos diâmetros dos perfis dos ilhéus observados. Verificamos que a maior parte dos ilhéus nas duas áreas do pâncreas tem diâmetros médios entre 60 e 80 μm. No pâncreas ventral, no entanto, os ilhéus de diâmetro médio maior do que 100 μm praticamente não existem.



A



B

Figura 60 - Distribuição dos diâmetros dos ilhéus. **A.** Frequência absoluta **B.** Frequência relativa.

Os resultados correspondentes à determinação do nº de ilhéus por unidade de volume, apresentam-se no Quadro XVII, segundo os métodos de determinação: morfometria clássica ou de Weibel e morfometria pela técnica do dissector.

ANIMAL	WEIBEL		DISSECTOR	
	DORSAL	VENTRAL	DORSAL	VENTRAL
I	53	69,4	53,6	76,1
II	83	54,3	53,6	46,6
III	120,7	122	125,5	118,5
IV	61,9	48,3	56,4	56,4
V	30,7	48,9	59,2	66,3
MÉDIA	**69,9**	**68,6**	**69,7**	**72,8**
	(34,1)	(31,0)	(31,3)	(27,8)

QUADRO XVII

5. DISCUSSÃO

O pâncreas foi considerado um órgão constituido por dois tecidos diferentes, desempenhando funções diferentes e tendo apenas eventuais pontos comuns. Dentro desta dicotomia anatómica, histológica e funcional, o pâncreas era entendido como um órgão homogéneo e indivisível. Neste estudo, pretendemos mostrar que os pontos comuns entre os tecidos endócrino e exócrino são muito mais do que ocasionais e que existe, na verdade, uma unicidade funcional do pâncreas para a qual contribuem os dois tecidos que o constituem.

A função do pâncreas é contribuir para a digestão dos glucídeos, dos lipídeos e dos protídeos ingeridos como alimentos. Para a digestão dos lipídeos e dos protídeos, o pâncreas colabora com o seu tecido exócrino, mas no que diz respeito aos glucídeos, a acção da glândula é mais complexa e integra a função dos dois tecidos que a compõe:

1) promove a disponibilização de glicose no tubo digestivo a partir da fragmentação das moléculas de polissacarídeos, realizada pela amilase;

2) avalia, através das suas células ß, as quantidades de glicose absorvidas;

3) liberta a insulina necessária à utilização periférica da glicose ou ao seu armazenamento, com vista a necessidades ulteriores.

O substrato anatómico desta integração funcional dos dois tecidos pancreáticos, as relações anatómicas entre esses tecidos - exócrino e endócrino - foi o primeiro objectivo deste trabalho e, em local apropriado, é detalhadamente discutido.

O segundo objectivo da nossa investigação foi verificar se a divisão do pâncreas em duas partes - uma dorsal e outra ventral, derivadas dos respectivos esboços embrionários - tinha algum fundamento e que diferenças se encontram entre essas duas partes. Iniciaremos a discussão por este aspecto.

5.1 O PANCREAS COM DUAS PARTES

A divisão do pâncreas numa parte dorsal e outra ventral manifesta-se anatomicamente sob múltiplas formas: pela distribuição da sua irrigação quer arterial, quer venosa, pelo arranjo dos seus canais excretores e pela forma, constituição e vascularização dos ilhéus de Langerhans.

5.1.1 Vascularização Arterial

A vascularização arterial do pâncreas reflecte a origem embriológica do órgão. Uma parte dorsal irrigada essencialmente pelo tronco celíaco e uma parte ventral que recebe a sua vascularização da artéria mesentérica superior, corroboram este facto.

O pâncreas tem origem no intestino primitivo na zona fronteiriça entre o intestino proximal e o intestino médio, cabendo ao tronco celíaco a irrigação do intestino proximal e à artéria mesentérica superior a irrigação do intestino médio. O pâncreas recebe, assim, o seu sangue por duas artérias. A "fronteira" entre os dois esboços situa-se ao nível da ampola de Vater na glândula do adulto. É curioso recordar que, tendo o fígado origem embriológica em local próximo do esboço pancreático ventral, embora receba a maior parte do seu sangue dos ramos do tronco celíaco, recebe-o também, muito frequentemente, através de ramos da artéria mesentérica superior, que irriga sobretudo o seu lobo direito.

Os métodos de dissecção e de injecção-corrosão que utilizámos neste estudo, apesar de não permitirem reproduzir com a exactidão exigida a forma dos vasos, possibilitaram a definição de padrões de distribuição vascular, nosso principal objectivo.

O conhecimento detalhado da anatomia vascular do pâncreas não se reveste apenas de interesse puramente morfológico. Em cirurgia pancreática esse conhecimento é essencial, por duas principais razões:

- Primeira, porque o pâncreas se dispõe no retroperitoneu, envolvido por importantes troncos vasculares arteriais e venosos, estando como que encastoado entre eles; os grandes vasos e os seus principais ramos envolvem o pâncreas de uma forma que Mellière (1968) os comparou às raízes das árvores da floresta tropical, envolvendo os templos de Angkor. Por esta razão, as hemorragias constituem a segunda causa mais frequente de complicações em cirurgia pancreática (Thomford, 1986, Trede, 1988) e a principal causa de morte nas pancreatites agudas graves (Waltman, 1986);

- Segunda, porque são muito frequentes as variações da sua anatomia vascular e com desvios dos padrões clássicos tão marcados, que facilmente se pode cometer erros graves. Esta é uma das causas porque a cirurgia pancreática deve ser considerada matéria de sub-especialistas em vez de campo de treino para cirurgiões gerais, para quem cada caso é uma estreia e uma aventura.

O tronco celíaco contribui para a vascularização do pâncreas através de dois dos seus ramos: a artéria esplénica e a artéria hepática. Nunca vimos a artéria gástrica esquerda dar ramos para o pâncreas. As artérias esplénica e hepática definem, no seu conjunto, o ramo superior do grande círculo arterial que rodeia o pâncreas. Este ramo dispõe-se ao longo do bordo superior da glândula, justapondo-se praticamente à direcção do mesmo. Nem sempre, contudo, este arranjo se encontra e frequentemente a artéria esplénica situa-se acima do bordo superior do pâncreas, na parte média do seu trajecto. Nesta localização, a artéria torna-se mais facilmente acessível, para se obter rápido controle de uma hemorragia do baço, pela clampagem temporária da artéria esplénica nesta zona média do seu trajecto.

A artéria esplénica é facilmente visualizada nas arteriografias selectivas do tronco celíaco. A proximidade entre a artéria e o bordo superior do pâncreas origina o frequente envolvimento do vaso pelos tumores do corpo da glândula. Estes tumores crescem sem dar sintomas, até atingirem a situação de inoperabilidade. A demonstração arteriográfica de estenose, afilamento ou obstrução dos vasos esplénicos num doente com um tumor do corpo do pâncreas, demonstrado por citologia aspirativa, pode evitar uma laparotomia inútil (Suzuki, 1974).

A partir deste eixo arterial constituido pelas artérias esplénica e hepática, saem múltiplos ramos descendentes que apresentam uma disposição que lembra os dentes de um pente. A maior parte desses vasos são de pequeno calibre, difíceis de sistematizar, não merecendo assim qualquer designação especial. Frequentemente, encontram-se um ou dois destes ramos arteriais, que se destacam pelo seu maior calibre e pela forma que assume o seu trajecto e ramificação terminal. Tal ou tais ramos mais calibrosos podem ter origem em qualquer ponto do eixo arterial espleno-hepático. Contudo, é mais vulgar nascerem ou da parte média da artéria esplénica, ou junto da bifurcação do tronco celíaco. Nestes casos, ou nascem à esquerda da emergência do tronco celíaco, na parte inicial da esplénica ou, à direita, na artéria hepática comum. Shokouh-Amiri (1989) verificou em pâncreas de Porco uma disposição muito semelhante: artéria pancreática principal a sair da porção média da esplénica em 70 % dos casos, do tronco celíaco ou das suas imediações em 15 % e da artéria hepática nos restantes 15 %. Ao longo dos anos, nas múltiplas descrições das artérias do pâncreas que foram feitas, foram vários os nomes propostos para estes ramos de maior calibre provenientes do eixo espleno-hepático:

- Artéria *pancreatica magna* (Haller), localizada no corpo do pâncreas e com origem na artéria esplénica;
- Artéria pancreática superior (Falconer), localizada no corpo do pâncreas e com origem nas imediações da bifurcação do tronco celíaco;
- Artéria pancreática posterior (Jordan e Charpy), com distribuição semelhante à anterior;
- Artéria pancreática média (Theile), localizada à direita, nascendo da artéria hepática comum e distribuindo-se na face posterior da cabeça do pâncreas;
- Artéria pancreática principal (Vergoz e Lefèvre), localizada a meio do corpo pancreático e dividindo-se em dois ramos terminais divergentes, um para a direita em direcção à cabeça da glândula e outro para a esquerda, para a cauda;
- Artéria pancreática ístmica (Testut), com origem e distribuição igual à pancreática média de Theile;

- Artéria pancreática superior direita (Rio Branco), idêntica à anterior;

- Artéria pancreática dorsal, descrita por Mellière que, de resto, estabelece uma certa confusão ao referir com o mesmo nome uma outra artéria nascendo da gastro-duodenal, na face posterior da cabeça do pâncreas;

- Artéria pancreática suprema de Kirk (1932).

Esta variedade de designações, resultante de alguma confusão nas descrições e da natural variedade de arranjo das artérias pancreáticas, pode ser resolvida se estabelecermos que do ramo superior do círculo arterial peri-pancreático podem nascer duas artérias inconstantes, uma distribuindo-se na parte média do corpo e outra, na região do istmo. Em relação à primeira, a designação de *pancreatica magna* atribuida por Haller e adoptada na *Nomina Anatomica*, parece-nos ser a melhor denominação, por ter a conotação de ser o maior ramo arterial que, nesta região corporo-caudal da glândula, a artéria esplénica emite para o pâncreas. Embora nem sempre isso se verifique, a designação de *magna* tem pelo menos a vantagem de se reportar à característica mais constante da artéria. Em relação à segunda, ao ramo do círculo arterial peri-pancreático que se vai distribuir pela região do istmo, a designação de pancreática ístmica, proposta por Testut, parece ser a melhor. A *Nomina Anatomica* não se refere a nenhuma artéria nesta segunda posição. Ulteriormente, discutiremos em maior detalhe a designação desta artéria.

A artéria *pancreatica magna*, enquanto ramo da artéria esplénica melhor individualizado e definido, encontra-se também no Cão e é a artéria que Cadete-Leite (1973 a) designou por artéria pancreática craneal esquerda. Curiosamente, também este Autor chamou a atenção para o facto de esta artéria ter origem na artéria mesentérica cefálica, em cerca de 10 % dos animais que estudou (8,8 % dos casos no estudo de Florack). Mais tarde, Schilfgaard (1983) realçou este pormenor da vascularização arterial do pâncreas do Cão, recomendando que, quando esta artéria pancreática craneal esquerda tem origem na artéria mesentérica craneal, o transplante segmentar esplénico neste animal se deva fazer com base na artéria mesentérica e não na esplénica; ou, em alternativa, a artéria pancreática proveniente da mesentérica superior ser seccionada e anastomosada à artéria esplénica (Florack, 1983).

A frequência com que encontrámos esta artéria *pancreatica magna* no Homem, é sobreponível aos resultados obtidos por Caria Mendes (1973): 58 %. Sempre que se pretende realizar a ressecção do corpo e cauda do pâncreas sem ressecar o baço, para se obter mais fácil e eficaz controle em caso de hemorragia, é útil conhecer a posição da artéria *pancreatica magna*, mais frequentemente localizada nos terços médio e esquerdo do corpo do pâncreas. A variedade da sua distribuição e origem verificada no nosso estudo, não diverge da registada por Caria Mendes.

É interessante notar que a vascularização do corpo do pâncreas se faça por um sistema vascular tão fragmentado em múltiplos vasos finos, saindo perpendicularmente da artéria esplénica. Esta distribuição, característica de sistemas arteriais de baixa pressão, vem de encontro à observação de Schilfgaard (1983) de que o débito sanguíneo para o corpo do pâncreas é apenas uma pequena fracção de todo o sangue que percorre a artéria esplénica (menos de 20%, segundo Gooszen, 1983; 10 % do sangue que sai do tronco celíaco, como refere Florack, 1983) e que entra na glândula sob uma relativamente baixa pressão (Thomford, 1986). Este facto

é apontado por muitos investigadores como a causa das tromboses da artéria esplénica no seu trajecto ao longo da face posterior do pâncreas, que ocorrem em cerca de 20 % dos transplantes pancreáticos; após a esplenectomia, o sangue é obrigado a passar apenas pelos vasos pancreáticos que, no seu conjunto oferecem um muito menor calibre, reduzindo a velocidade de circulação e causando a trombose arterial (Tydén, 1986). Com a heparinização no pós-operatório (Tydén, 1986) ou pela criação de uma fístula A-V topo-a-topo entre a artéria e a veia esplénicas (Calne, 1980, Du Toit, 1981) foi possível reduzir muito a incidência desta complicação. Não obstante os melhores resultados alcançados por Tydén, outros autores (Sutherland, 1986) continuam a recear as tromboses vasculares que são mais frequentes no transplante pancreático segmentar, por razões que adiante discutiremos (Du Toit, 1981).

Deste sistema de vasos de trajecto vertical distribuindo-se pelo corpo do pâncreas, saem múltiplos ramos colaterais, dispondo-se horizontalmente. Estes vasos fundem-se uns com os outros, nas suas terminações, constituindo, no seu conjunto, as artérias marginais superior e inferior, que se dispõem assim como se fossem duplicações dos ramos originais do referido círculo arterial peri-pancreático. A existência destas artérias marginais, assume importância clínica por dois aspectos:

- Primeiro, porque a disposição das artérias marginais, ao longo dos bordos superior e inferior do corpo do pâncreas, possibilita que uma eficiente hemostase seja obtida, passando dois pontos transfixantes, interessando, cada um deles, cerca de 1 cm de espessura de parênquima pancreático, nos bordos superior e inferior, quando se pretende transseccionar o corpo do pâncreas;

- Segundo, porque a frequente anastomose entre a artéria marginal inferior e a artéria pancreática média, constitui uma das principais vias de contacto entre os territórios arteriais do pâncreas. Este sistema pode ser a principal fonte de aporte arterial ao corpo do pâncreas, aspecto que é preciso ter presente quando se realiza um transplante segmentar do pâncreas. Com efeito, nesta modalidade de transplante, realizada sobretudo nas situações de dador familiar, a vascularização do enxerto depende exclusivamente do sistema vascular da artéria esplénica. Nestes casos, a arteriografia deve ser sistematicamente realizada, para assegurar que a artéria esplénica e os seus ramos colaterais apresentam um grau de desenvolvimento suficiente para garantir uma boa vascularização do enxerto (Sutherland, 1986). O "pente arterial" que da artéria esplénica se distribui ao corpo do pâncreas, pode não ser suficientemente bem desenvolvido para irrigar o enxerto e pode mesmo ocorrer que este sistema vascular não seja maioritariamente dependente da artéria esplénica. Como foi descrito, em cerca de 10% das nossas observações, a vascularização do corpo e cauda do pâncreas pode depender de ramos provenientes das artérias hepática ou mesentérica superior (Mellière, 1968).

Se a artéria marginal inferior tiver origem na artéria gastro-duodenal, isto é, se resultar de uma anastomose directa com uma artéria pancreática média, pode ocorrer necrose do corpo do pâncreas ao laquear a artéria gastro-duodenal no decurso de uma pancreatectomia cefálica (Mellière, 1968).

A constância com que observámos estas artérias que marginam os bordos superior e inferior do pâncreas, permite-nos propor que passem a ser designadas por artéria marginal superior e artéria marginal inferior. Os resultados do estudo de Caria Mendes sobre esta matéria são, numa boa parte, sobreponíveis aos nossos. Com efeito, este Autor encontrou de forma quase constante, uma artéria

que designou por artéria pancreática inferior, ou arcada pancreática inferior, em similitude com as arcadas pancreático-duodenais. A designação de pancreática inferior havia já sido proposta por Testut, ao descrever uma artéria que, saindo da artéria mesentérica superior, se distribuia pela região do istmo e corpo do pâncreas, dispondo-se ao longo do seu bordo inferior.

Vandamme e outros autores, descrevem uma artéria pancreática transversa, referindo-se à artéria pancreática inferior. A noção de uma artéria pancreática transversa tem cabimento, porque é realmente frequente ver-se uma artéria atravessando o corpo do pâncreas, confirmando a nossa observação que, quando existe uma artéria marginal inferior, falta, em regra, a artéria marginal superior e vice-versa. Cremos, contudo, que a artéria marginal inferior não merece uma designação tão individualizada porque, na grande maioria dos casos, resulta de ramos terminais de outras artérias, como da *pancreatica magna* ou da pancreática ístmica ou de anastomoses que se estabelecem entre elas. As designações de artérias marginal inferior ou marginal superior já não contêm esse inconveniente, porque se reportam apenas a pormenores descritivos, inconstantes e independentemente de estes vasos existirem bem individualizados ou resultantes da fusão de ramos colaterais de outros vasos. Na circunstância particular de a artéria marginal inferior ter origem como um ramo bem individualizado da artéria mesentérica superior, recebe então a designação de artéria pancreática inferior, que lhe foi atribuida por Testut e que é adoptada pela *Nomina Anatomica*.

O reconhecimento do padrão de distribuição dos pequenos vasos arteriais que irrigam o corpo do pâncreas, é fundamental em anatomia radiológica. A angiografia, sobretudo a digital, com minucioso estudo dos vasos pancreáticos, deve ser realizada para tentar localizar pré-operatoriamente um tumor do pâncreas endócrino que não tenha sido visualizado por outros métodos (Suzuki, 1974) (Fig^{s} 20 C e 61). O estudo detalhado dos vasos intra-pancreáticos deve ser feito por alguém que conheça bem os seus padrões de distribuição e saiba pois distinguir um "flush" vascular tumoral de entre a complexa rede vascular normal. Embora a arteriografia não tenha o interesse que de início se julgou que pudesse vir a ter (Daggett, 1981), tem o valor de ser mais um método para tentar ajudar nesta difícil tarefa de localizar os pequenos tumores endócrinos. Além disso, continua a ser o melhor método para localização de tumores endócrinos múltiplos e para orientar o cirurgião nos casos de hiperinsulinismo persistente, após uma primeira laparotomia, na tentativa de localizar e ressecar um insulinoma (Bottger, 1990).

A parte direita do ramo superior do círculo arterial do pâncreas, a artéria hepática comum, assume um trajecto, em relação ao pâncreas, semelhante ao da artéria esplénica. Encostada ao bordo superior da glândula, constitui uma referência cirúrgica importante para a localização do seu principal ramo que se distribui no pâncreas, a artéria gastroduodenal. Frequentemente, a artéria hepática comum descreve uma curva de concavidade superior, pelo que, no decurso da cirurgia de ressecção da cabeça do pâncreas, pode ser confundida com a artéria gastroduodenal, correndo o risco de ser laqueada (Champetier, 1978, Jordan, 1989). Não deve ser também esquecido o facto de que da artéria hepática comum podem nascer colaterais volumosas, como a artéria pancreática ístmica, vaso que pode constituir uma das artérias mais importantes do pâncreas.

A ocorrência de alterações ao padrão clássico de distribuição da artéria hepática, verificou-se neste estudo em 20 % dos casos, o que está de acordo com investigações anteriormente feitas: Couinaud, 1963; Falconer, 1950; Ferreira AS, 1959; Mellière, 1968; Caria Mendes, 1973; Rio Branco, 1912; Testut e Vandamme, 1968.

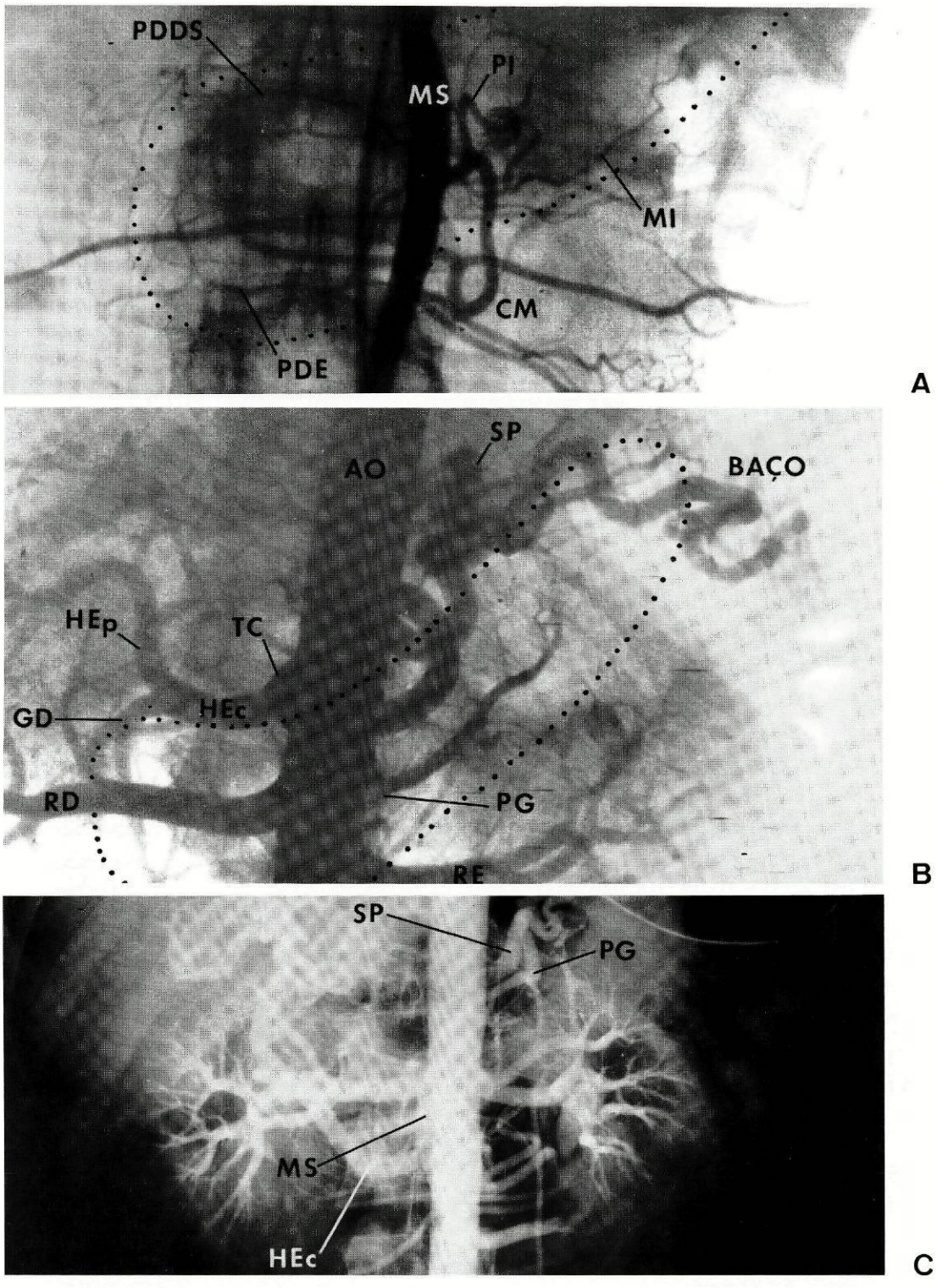


Figura 61. Angiografias das artérias pancreáticas. Em ponteado assinala-se o contorno aproximado do pâncreas. **A.** Arteriografia da artéria mesentérica superior (MS), sendo visíveis uma arcada arterial pancreática (PDDS e PDE), a artéria cólica média (CM), dando origem a uma artéria pancreática ístmica (PI) que emite, por sua vez, uma artéria marginal do bordo inferior (MI) **B.** Aortografia mostrando o tronco celíaco (TC), a artéria esplénica (SP), com os ramos terminais para o baço, a artéria hepática, com as suas porções comum (HEc) e própria (HEp) e dando origem à artéria gastro-duodenal (GD); também visíveis as duas artérias renais (RD e RE) e um ramo pancreático, a pancreática magna (PG), proveniente da artéria esplénica. **C.** Aortografia mostrando a artéria hepática comum com origem na artéria mesentérica superior. A artéria esplénica emite uma importante artéria pancreática magna (PG).

O prévio conhecimento da anatomia vascular da cabeça do pâncreas, continua a ser fundamental para evitar o risco de se lesar um ramo "anómalo" da mesentérica superior que se dirija para o fígado. Este tipo de origem de ramos arteriais hepáticos na mesentérica superior, que verificámos em 9 % dos pâncreas que injectámos (17 % segundo Michels, 1951), levanta implicações muito sérias na cirurgia pancreática. A artéria hepática "anómala" fica agarrada ao pâncreas quando o órgão é descolado da parede abdominal posterior, correndo-se assim o risco de ser seccionada quando se realiza a ressecção da cabeça do pâncreas. Deste modo, pode ser causada a desvascularização de todo um segmento ou mesmo um lobo do fígado (Fig 61 C). Pela sua proximidade com a face posterior da cabeça do pâncreas estes vasos são, com muita frequência, precocemente invadidos pelos tumores pancreáticos podendo obrigar, para a sua ressecção, à exérese de parte do vaso e posterior necessidade de reconstrução (Fortner, 1984).

Esta questão tem ganho recentemente uma grande acuidade, mercê dos problemas levantados pela escassez de órgãos para transplante, perante a enorme necessidade que se criou, nestes primeiros vinte anos de utilização desta modalidade terapêutica. Trata-se pois de procurar "aproveitar" integralmente cada dador e, se isso não constitui problema com a maior parte dos órgãos que têm vascularizações perfeitamente separadas, já não é o caso do pâncreas e do fígado, cujos aportes arteriais são, em parte, sobreponíveis e drenam o sangue venoso pela mesma via. O aproveitamento simultâneo do fígado e do pâncreas de um mesmo dador levanta alguns problemas de táctica cirúrgica, que exigem um sólido conhecimento da irrigação dos dois órgãos. A solução passa sempre pelo sacrifício de pelo menos uma das principais artérias nutritivas do pâncreas, o que só se torna possível porque o pâncreas é um órgão muito rico em sistemas anastomóticos arteriais.

Se a artéria hepática não apresentar nenhuma "anomalia", o fígado pode ser transplantado usando como base de aporte do sangue arterial a artéria hepática seccionada na sua origem no tronco celíaco e sacrificando a gastroduodenal; o tronco celíaco e respectiva implantação na aorta serão os dadores da "pastilha" da principal sutura vascular do fígado a transplantar. O pâncreas será vascularizado pelas artérias esplénica e mesentérica superior. As arcadas pancreatico-duodenais e as anastomoses entre as artérias pancreáticas médias, por um lado, e as artérias marginal inferior e/ou pancreática ístmica, por outro, serão suficientes para nutrir a cabeça do pâncreas transplantado, que foi privada do aporte de sangue arterial que lhe chegava pela artéria gastro-duodenal. A "pastilha" para o transplante de pâncreas será, neste caso, formada pela origem da artéria mesentérica superior, à qual se sutura, antes da implantação, a artéria esplénica entretanto seccionada próximo da sua origem (Fig 62 A) (Benoit, 1988).

Se a artéria hepática apresentar variações, duas situações se podem encontrar:

- Artéria hepática comum (ou apenas o ramo esquerdo da artéria hepática própria) com origem na artéria gástrica esquerda. Neste caso, utiliza-se a táctica exposta para o caso de não haver anomalias, tendo apenas o cuidado de laquear a artéria gástrica esquerda mais longe da sua origem no tronco celíaco.

- Artéria hepática direita com origem na artéria mesentérica superior. O fígado é transplantado usando como suporte da principal sutura vascular a artéria mesentérica superior na sua origem na aorta; a artéria hepática comum é seccionada na sua raíz, no tronco celíaco e anastomosada à artéria mesentérica superior em termino-lateral, logo após a sua origem. A artéria gastroduodenal e as pancreatico-duodenais inferiores são laqueadas, para permitir separar o pâncreas das artérias hepática e mesentérica superior, respectivamente. O pâncreas é então transplantado usando o tronco celíaco, a que se segue a artéria esplénica e após laqueação da artéria

gástrica esquerda, como principal suporte vascular. Se a irrigação da cabeça do pâncreas não fôr considerada suficiente, pode fazer-se apenas transplante do corpo e da cauda (Fig 62 B).

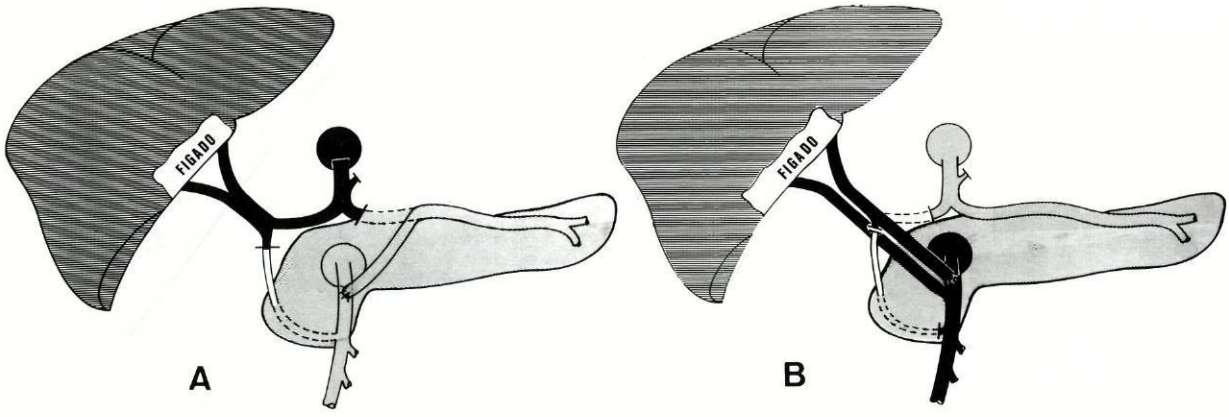


Figura 68. Anastomoses vasculares usadas para a colheita simultânea de fígado e pâncreas. Ver texto.

A artéria hepática dá ao pâncreas um ramo arterial, a artéria gastroduodenal, que é a "chave" da vascularização da cabeça da glândula. É um ramo constante que nasce da curvatura da artéria hepática comum (Bonnel, 1982) e se pode encontrar encostada à face anterior da cabeça, encastoada no próprio tecido pancreático ou num sulco nele aberto. A sua identificação, dissecção e laqueação é um dos passos fundamentais da técnica cirúrgica da ressecção da cabeça do pâncreas, a duodeno-pancreatectomia cefálica ou operação de Whipple. A sua invasão por um tumor cefalo-pancreático pode ser pré-operatoriamente demonstrada por arteriografia ou por tomografia axial computorizada (TAC) e traduz, em regra, irressecabilidade do tumor (Suzuki, 1975).

Da artéria gastroduodenal, saem as artérias pancreático-duodenais superiores que se anastomosam com as inferiores para formar as arcadas. A artéria gastroduodenal, juntamente com as arcadas pancreático-duodenais, formam a continuação do círculo arterial peri-pancreático. Com Testut e Rouvière, achamos preferível chamar às artérias pancreático-duodenais com origem na artéria gastroduodenal, pancreático-duodenais e não supraduodenais como refere a *Nomina Anatomica*. A primeira designação tem a vantagem de manter o paralelismo entre estes ramos da artéria gastro-duodenal e os ramos análogos saídos da artéria mesentérica superior, designados pela *Nomina Anatomica* por artérias pancreático-duodenais inferiores. Em oposição a estas artérias e em concordância com a *Nomina Anatomica*, mantemos o adjectivo de superiores em relação aos ramos pancreático-duodenais emanados da artéria gastro-duodenal.

Das duas artérias pancreático-duodenais superiores, a posterior e superior nasce da artéria gastroduodenal, acima do bordo superior do pâncreas, por detrás da primeira porção do duodeno. Cruza o colédoco pela frente e pelo seu lado direito (Falconer, 1950). Esta parte do seu trajecto até

cruzar o colédoco, é aquela em que a artéria é mais facilmente localizável e acessível; no cruzamento entre a artéria e a via biliar principal, o risco de lesão da via biliar na abordagem desta artéria para parar uma hemorragia é muito grande (Bonnel, 1982). A artéria pancreático-duodenal anterior e inferior emerge da artéria gastroduodenal ao nível da ampola de Vater; desce encostada à face anterior da cabeça do pâncreas por um sulco ou mesmo um canal que escava no parênquima glandular. Neste trajecto, entre o término da artéria gastroduodenal, marcado pela origem da artéria gastro-epiplóica direita, e o bordo medial do duodeno, a artéria pode ser referenciada com maior facilidade.

As arcadas pancreático-duodenais cruzam o colédoco à maneira de ramos de uma pinça. A arcada posterior e superior cruza o colédoco por trás e numa posição um pouco superior, em relação à arcada anterior e inferior, que o cruza pela frente e um pouco mais por baixo. Estas relações do colédoco com as arcadas pancreático-duodenais e destas com o canal pancreático de Wirsung, tem o cirurgião de as ter sempre presentes quando explora o pâncreas para procurar, por exemplo, um tumor endócrino (Howard, 1989). A procura intra-operatória por visualização e palpação, continua a ser o método mais eficaz para localizar os tumores endócrinos do pâncreas (Norton, 1988); sobretudo se se trata de um gastrinoma, tumor produtor de gastrina, quase sempre localizado na região da cabeça do pâncreas, numa área designada por "triângulo do gastrinoma" (Stabile, 1984). São frequentemente pequenos tumores que, com técnica cirúrgica cuidadosa para evitar lesar aquelas estruturas, podem ser ressecados por enucleação. Alguns autores (Fraker, 1988) têm utilizado com êxito a ecografia intra-operatória para referenciar os vasos, as estruturas canaliculares e o próprio tumor.

Este conhecimento da posição anatómica das arcadas arteriais é útil também quando se pretende realizar a punção biópsica de tumores da ampola de Vater, com a agulha de Vim-Silverman. Esta punção que é realizada através do duodeno (Jordan, 1989), previamente aberto ao nível da sua segunda porção, deve ser feita abaixo da carúncula maior, no mesmo plano frontal onde esta se localiza, para não atravessar a porção terminal do colédoco nem as arcadas arteriais pancreáticas.

As artérias pancreático-duodenais inferiores nascem da artéria mesentérica superior, ou de qualquer dos seus ramos com origem na porção inicial do seu trajecto (artéria do ângulo duodeno-jejunal, artéria cólica média ou artéria da 1ª ansa jejunal) e podem nascer separadamente ou por um só tronco. Por vezes, têm origem na artéria do ângulo duodeno-jejunal. Quando têm origem num só tronco, há autores que referem apenas uma artéria pancreático-duodenal esquerda que se divide em dois ramos terminais (Testut).

Na dissecção do istmo do pâncreas, ao separá-lo da artéria mesentérica superior, há que ter presente que, sensivelmente ao nível da origem do tronco das artérias pancreático-duodenais inferiores, nasce a artéria cólica média, cuja lesão implica a necessidade de uma colectomia transversa, com todas as consequências, em termos de complicações operatórias, que daí podem advir (Jordan, 1989). Como referimos, é também frequente que aquele tronco arterial tenha origem na artéria do ângulo duodeno-jejunal, correndo-se pois o risco de desvascularização desta porção do intestino delgado, quando se realiza a ressecção da cabeça do pâncreas.

As artérias pancreático-duodenais inferiores estão geralmente colocadas junto à face posterior

da cabeça do pâncreas, sendo uma antero-inferior e outra postero-superior. Entram na cabeça do pâncreas acima e atrás do *processus uncinatus*, através do prolongamento retro-portal do pâncreas e terminam anastomosando-se, topo a topo, com as pancreático-duodenais superiores. No seu trajecto inicial, estão sempre colocadas entre o bordo esquerdo da veia porta e a face posterior do istmo do pâncreas, relação que o cirurgião tem de ter presente ao proceder, na duodeno-pancreatectomia cefálica, à excisão do prolongamento retro-portal da cabeça da glândula.

O grande círculo arterial do pâncreas fecha-se, ou por uma anastomose entre uma artéria pancreática média e a artéria marginal inferior, ou por uma artéria pancreática ístmica, que constitua a ponte entre os ramos da artéria gastroduodenal e os ramos da artéria esplénica.

A presença de artérias pancreáticas saindo da face esquerdo da artéria gastroduodenal, foi por nós observada de um modo praticamente constante. São artérias bem individualizadas a ponto de merecerem uma designação própria; foram descritas por Mellière (1968) como artérias pancreáticas dorsais. Não são referidas na *Nomina Anatomica* nem pela maior parte dos autores que consultámos (Testut, Rouvière, Gray, Couinaud). Atribuimos-lhes a designação de artérias pancreáticas médias por se distribuirem na região média do pâncreas, na porção central da cabeça da glândula e na área do istmo. Theile para um vasq arterial com idêntica distribuição deu-lhe igual nome.

Em percentagens praticamente iguais, observámos uma ou duas artérias pancreáticas médias emergindo da artéria gastroduodenal, sendo mais frequente encontrar este tipo de vaso na porção inferior da cabeça do pâncreas. A artéria pancreática média nasce na artéria gastroduodenal, junto à sua terminação, e dirige-se para o bordo inferior do istmo, onde se anastomosa com ramos da artéria pancreática ístmica ou da artéria marginal inferior, para formar uma arcada acessória, a arcada pré-pancreática. Observámos esta arcada acessória, bem definida, em 85 % dos moldes. Esta arcada constitui uma importante anastomose entre o sistema da artéria hepática e os das artérias mesentérica superior e esplénica. Como atrás referimos, pode ser um vaso vicariante da vascularização da cabeça do pâncreas, em certas modalidades de transplante da glândula, quando em combinação com o transplante hepático.

A artéria pancreática ístmica existe, de modo praticamente constante, no pâncreas humano e é a responsável pela vascularização da área do istmo. Encontrámos esta artéria ístmica com origens diversas, desde a artéria esplénica (20 %), à artéria hepática (10 %) mas, na maior parte dos casos, nasce da artéria mesentérica superior (70 %). Sob esta designação de artéria pancreática ístmica, proposta por Testut, englobamos várias artérias descritas com outros nomes:

- A artéria pancreática superior de Falconer, com origem na esplénica ou no tronco celíaco;
- A artéria pancreática posterior de Charpy, com distribuição semelhante à anterior;
- A artéria pancreática média de Theile, com origem na artéria hepática comum;
- A artéria pancreática ístmica de Testut, com origem e distribuição igual à pancreática média de Theile;
- A artéria pancreática superior direita de Rio Branco, idêntica à anterior;
- A artéria pancreática inferior de Testut, com origem na artéria mesentérica superior, distri-

buindo-se no istmo e no corpo da glândula;

- A artéria pancreática transversa de Vandamme, nascendo da artéria mesentérica superior, alongando-se pelo corpo da glândula e participando, maioritariamente, na sua irrigação;

- A artéria pancreática dorsal, descrita por Mellière (1968);

- E a artéria pancreática suprema de Kirk (1932), com origem no tronco celíaco ou na porção inicial da esplénica.

Desta grande variedade de designações, preferimos a de artéria pancreática ístmica, porque se refere ao território que irriga e não a aspectos meramente descritivos. Usamos esta designação com um sentido mais amplo do que lhe deu Testut que, na sua descrição desta artéria, referiu sempre a sua origem na artéria hepática e para este vaso propôs vários nomes: artéria pancreática média, artéria *pancreatica magna* (?) e artéria pancreática ístmica; Testut concluía a sua descrição preferindo a designação de artéria pancreática ístmica, precisamente por descrever a área em que a artéria se distribui.

O seu trajecto é curto e toma frequentemente a forma de uma hidra; caminha de trás para diante, desde a sua origem na mesentérica superior até se abrir em leque no istmo. Quando nasce da artéria esplénica, assume uma forma e distribuição muito semelhante a uma artéria *pancreatica magna*, descendo na espessura do istmo até se dividir em duas, mais ou menos perto do bordo inferior da glândula. Como a artéria pancreática ístmica nasce, na maior parte dos casos, da artéria mesentérica superior, torna-se difícil resistir à tentação de se fazer uma analogia entre a pancreática ístmica do homem e a pancreática craneal esquerda do Cão. Ambos os vasos irrigam a parte média do pâncreas e podem nascer, ora da esplénica, ora da mesentérica superior. Esta ocorrência verificada por Rausis (1970) em 8 % dos casos, levou este Autor a concluir da necessidade de basear em dois pedículos vasculares e não apenas em um, o transplante experimental do pâncreas no Cão.

Rio Branco (1912) afirmou que em 50 % dos pâncreas que examinou, se encontrava um importante ramo da artéria esplénica junto à sua origem. Segundo os critérios que atrás definimos, um tal ramo seria uma artéria pancreática ístmica com origem na artéria esplénica. Na verdade, apenas em 15 % das nossas observações encontrámos, neste ponto, um ramo de calibre significativo (Caria Mendes refere 13 %). Este facto, embora não seja mais do que um detalhe, assume um interesse prático relevante porque o corpo do pâncreas, na sua transição para o istmo, é frequentemente dissecado para realizar pancreatectomias distais. É do conhecimento dos cirurgiões que esta é uma área onde o bordo superior do pâncreas é relativamente acessível, sem se correr grandes riscos de hemorragias, o que não acontece com o resto do corpo do pâncreas onde podem surgir grandes hemorragias, como mais adiante teremos oportunidade de chamar à atenção (Sitges-Serra, 1985).

A artéria pancreática ístmica é o único ramo arterial que aborda a face posterior do istmo e pode ter um desenvolvimento muito variável: desde o de uma pequena artéria, irrigando uma pequena área junto ao istmo, até ao de uma grande artéria que irriga o istmo, o corpo e a cauda do pâncreas. Este vaso pode constituir um obstáculo quando se procede ao descolamento retropancreático para isolar a glândula do tronco vascular porto-mesentérico (Jordan, 1989). A sua laqueação pode causar lesões de isquemia do colon transverso (Mellière, 1968). A demonstração arteriográfica da sua

invasão por um tumor, significa irressecabilidade, devido à posição central que ocupa, no meio de um complexo confluente vascular.

A artéria pancreática ístmica, quando tem origem na artéria mesentérica superior, nasce frequentemente da face esquerda desta artéria, distribui-se pela zona ístmica da glândula e caminha ao longo do bordo inferior do corpo pancreático, como uma artéria marginal inferior. É a artéria pancreática inferior de Testut. Tal como neste nosso estudo, também as imagens do trabalho de Caria Mendes, demonstram a extraordinária frequência com que se encontra este vaso, irrigando uma parte importante do corpo do pâncreas. Em 4 das 7 imagens apresentadas por este Autor, pudemos verificar esta ocorrência, não referenciada na sua descrição.

Definimos no pâncreas quatro territórios arteriais: três principais - correspondentes às três artérias esplénica, hepática e mesentérica superior - e um território acessório - ístmico - variável na sua importância, conforme a posição e origem da artéria pancreática ístmica que o irriga. Este território acessório pôde ser observado na quase totalidade das glândulas pancreáticas que estudámos. Conforme a origem da artéria ístmica, assim uma das três principais artérias onde ela nasce assume maior importância em relação às outras, sobrepondo-se-lhes territorialmente.

Há artérias que pela sua disposição formam anastomoses entre estes territórios. Entre o território da artéria hepática e o da mesentérica superior, as anastomoses são formadas pelas arcadas pancreático-duodenais. Entre os territórios das artérias hepática e mesentérica superior e o da artéria esplénica, a própria artéria ístmica, pelas suas terminações, estabelece as anastomoses. Estas fazem-se entre as artérias pancreáticas médias (arcadas pré-pancreáticas) e os ramos da própria artéria ístmica ou os ramos da artéria marginal inferior. Em geral, apenas um ramo anastomótico se encontra no istmo, estabelecendo a ligação entre os territórios vasculares da cabeça e o do corpo do pâncreas (Thomford, 1986).

Os territórios das artérias hepática e mesentérica superior são separados, na maior parte dos casos, por um plano que coincide com o que divide a área dorsal da área ventral do pâncreas. Esse plano corresponde ao que foi descrito por Malaisse-Lagae, em 1979 (a), como sendo o *reliquat* anatómico da separação entre o pâncreas caudal e ventral, separando o 1/3 inferior da cabeça do pâncreas dos seus 2/3 superiores.

A distribuição dos territórios vasculares arteriais do pâncreas, fundamenta a divisão do pâncreas em duas partes, uma dorsal e outra ventral, visto que, na maior parte das peças estudadas, se pode fazer corresponder, *grosso modo*, os territórios dependentes dos ramos do tronco celíaco, ao pâncreas dorsal, e o território dependente da artéria mesentérica superior, ao pâncreas ventral. As excepções a esta regra residem sobretudo na área do istmo, que funciona como "pivot". A variação mais frequente é o território do pâncreas dorsal ser invadido por ramos arteriais provenientes da artéria do pâncreas ventral.

Esta ausência de uma total identificação entre os territórios vasculares arteriais pancreáticos e as áreas de parênquima glandular derivadas dos esboços ventral e dorsal do pâncreas, pode

traduzir o aparecimento da vascularização do pâncreas num estadio posterior ao da própria formação dos esboços pancreáticos.

Esta correspondência entre os territórios vasculares arteriais pancreáticos e os esboços embrionários da glândula, que no Homem aparece de modo menos claro, é nítida noutras espécies. No Cão e no Rato é evidente a separação anatómica entre o pâncreas ventral e caudal (Miller, 1965). Macroscopicamente, corresponde a um ligeiro estrangulamento na parte média do lobo direito, abaixo da terminação do canal excretor principal. É a este nível que se verifica a confluência das duas artérias pancreático-duodenais craneal e caudal. No Cão, esta confluência pode fazer-se pelo encontro de numerosos e pequenos vasos ou por anastomoses por inosculação de vasos de calibre um pouco maior. Cadete-Leite, em 1973 (a), verificou a anastomose por inosculação em 37 % dos animais que estudou.

Considerando separadamente a definição dos territórios vasculares no corpo do pâncreas, verificámos que, na maior parte dos casos, o corpo é irrigado pela artéria esplénica. Em 7 % das nossas observações notámos, contudo, que o corpo pancreático é maioritariamente irrigado por longos ramos provenientes, ou de anastomoses com a artéria hepática, ou de ramos oriundos da artéria mesentérica superior. Este facto parece-nos ser a causa da maior incidência de lesões de isquemia nos transplantes segmentares deste órgão. No transplante total, Sutherland (1986) tem mesmo a preocupação de utilizar pelo menos duas artérias no transplante, a esplénica e a mesentérica superior, suturando as duas à artéria ilíaca do receptor. Corry (1988) aproveita toda a "pastilha" da aorta onde tem origem o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior, para fazer a anastomose à ilíaca externa do receptor.

5.1.2 Vascularização Venosa

Os dados obtidos sobre a distribuição das veias pancreáticas, além de reforçarem a ideia de divisão entre pâncreas dorsal e ventral, revelam alguns pormenores que interessa discutir, sobretudo pelo seu interesse anátomo-cirúrgico.

A formação da veia esplénica ao nível da cauda do pâncreas e sobre a sua face anterior, é um pormenor de grande importância na cirurgia da hipertensão portal. Na verdade, é o ponto onde a veia deve ser procurada, por ser mais acessível, e preparada para realizar a derivação espleno-renal. Na derivação ou "shunt" espleno-renal proximal, o baço é ressecado e a veia esplénica, uma vez isolada e seccionada, é anastomosada à veia renal esquerda (termino-lateral). No "shunt" distal, muito mais selectivo e eficaz, a veia é abordada ao nível da cauda do pâncreas, isolada até à sua terminação no confluente espleno-portal, seccionada e depois mobilizada para suturar à veia renal. Neste tipo de "shunt" (espleno-renal distal de Warren-Teixeira), hoje o mais utilizado, é necessário isolar e laquear as pequenas veias que saem do corpo do pâncreas para a veia esplénica (Carneiro d'Albuquerque, 1990). São veias muito curtas, que rasgam facilmente ao ser repuxada a glândula (Jordan, 1989). Para que o "shunt" mantenha o seu efeito selectivo, isto é, de descompressão selectiva da área da transição esofago-gástrica, é essencial que as veias pancreáticas sejam laquea-

das pois, de outro modo, a hipertensão portal volta a restabelecer-se, através das veias do pâncreas e das suas múltiplas anastomoses (Henderson, 1985) (Fig 63).

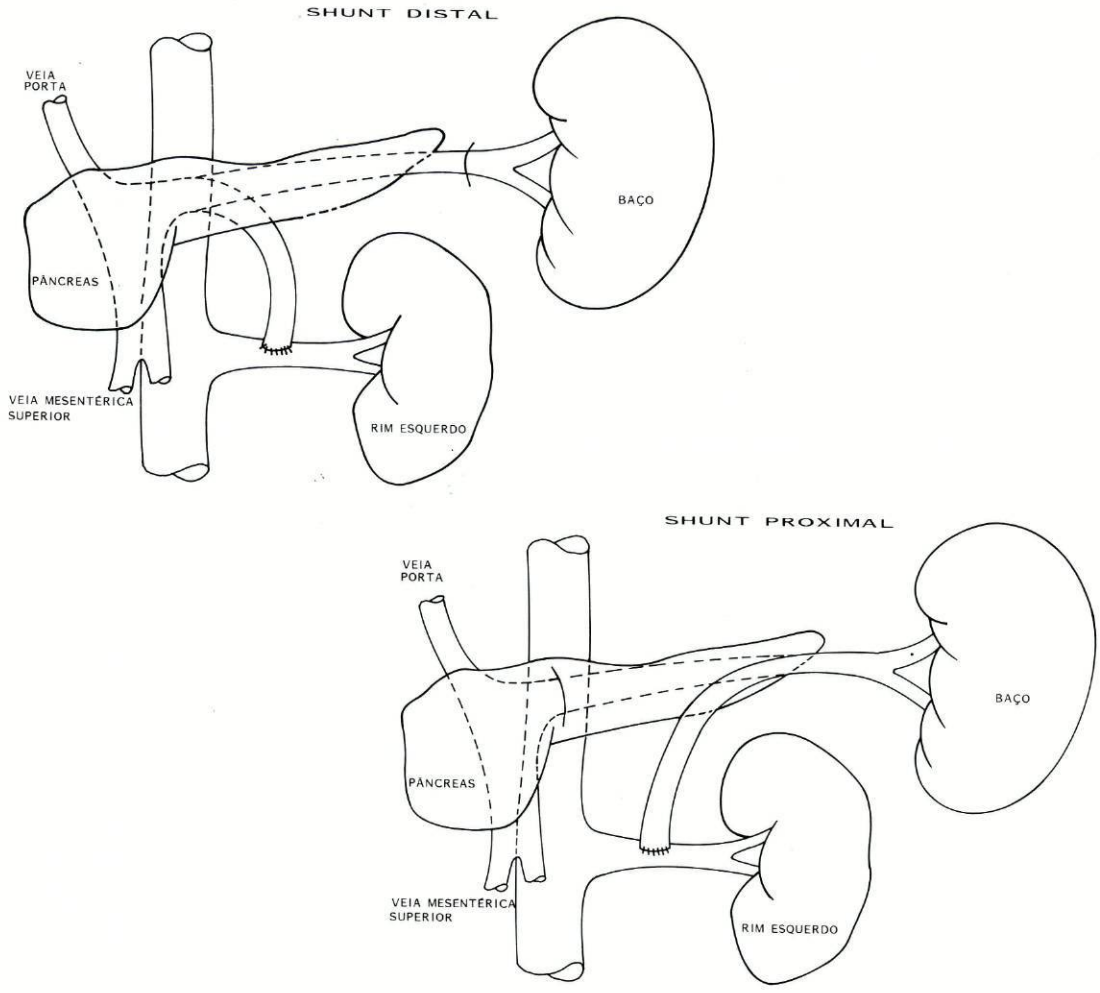


Figura 63. Representação esquemática dos dois tipos de derivação espleno-renal usados para descompressão do sistema das veias gastro-esofágicas na hipertensão portal.

O mesmo cuidado na divisão das veias pancreáticas é essencial ter, quando se pretende realizar uma pancreatectomia corporo-caudal, sem esplenectomia, como está recomendado fazer-se em indivíduos jovens.

Como é sabido, o sangue saído da artéria esplénica para o pâncreas, entra na glândula sob baixa pressão, facto que tem sido responsabilizado pela elevada frequência de tromboses da veia esplénica em pâncreas transplantado. Por isto, a maior parte dos cirurgiões realiza uma anastomose entre o topo da artéria e o topo da veia esplénicas. Este recurso, permitiu reduzir a incidência de trombose venosa, mas falta estudar em que medida poderá ser responsável pela criação de "síndrome de roubo", reduzindo ainda mais o fluxo de sangue para o parênquima transplantado ou, ainda, pelo estabelecimento de uma insuficiência cardíaca (Florack, 1983).

Este delicado procedimento cirúrgico de interrupção da drenagem venosa do corpo do

pâncreas, apesar de tudo, pode ser facilitado, se tivermos presentes alguns pormenores anatómicos verificados neste estudo:

- 1º A orientação da veia esplénica ao longo da face posterior do corpo pancreático, oblíqua para baixo e para a direita. Este detalhe foi já descrito por Testut, que contudo não referiu que a veia começa por ser anterior ao pâncreas, cavalga-o e só depois se torna posterior;

- 2º A terminação mais frequente das veias pancreáticas nos bordos superior e inferior da veia esplénica, deixando as faces anterior e posterior livres.

- 3º A presença de veias *pancreatica magna* ou marginal inferior enquanto ramos venosos mais bem definidos (Falconer, 1950). Quando estes ramos existem e se o cirurgião os tiver presentes, poderão permitir um mais eficaz controle vascular, evitando hemorragias.

Da análise dos nossos resultados, designadamente do estudo da drenagem venosa do istmo do pâncreas, concluímos da existência de veias no espaço que fica entre a face anterior do confluente mesentérico-portal e a face posterior do istmo do pâncreas. Este pormenor, negado por outros autores (Champetier, 1978), mas que verificámos em 4 casos (num total de 23), tem importância cirúrgica porque pode ser responsável por hemorragias no descolamento do istmo pancreático da veia porta subjacente. Esta manobra cirúrgica, passo preliminar e fundamental na ressecção da cabeça do pâncreas, se causar hemorragia, pode levar a conclusões precipitadas da não ressecabilidade de um tumor, por aderência à veia porta. Na circunstância particular, que também verificámos, de uma veia pancreática ístmica terminar na veia mesentérica superior, na região do *processus uncinatus*, a mobilização da cabeça do pâncreas, para a ressecção, pode estar muito dificultada.

A arteriografia, na sua fase venosa, pode dar importantes informações sobre a anatomia do confluente portal e do seu estado. Por vezes, revela-nos a existência de invasão da veia porta ou da veia mesentérica superior, no seu trajecto por detrás do istmo do pâncreas, ou ainda da veia esplénica, na goteira que a face posterior do corpo pancreático lhe oferece. Este tipo de informações pode ser de grande utilidade, ao indicar irressecabilidade de um tumor; têm de ser, contudo, muito cuidadosamente analisadas porque podem ocorrer falsas imagens, devido a fenómenos inflamatórios peri-tumorais.

O conhecimento detalhado da drenagem venosa da cabeça do pâncreas é útil na cirurgia pancreática, concretamente na ressecção da cabeça da glândula. As hemorragias venosas podem ser mais difíceis de controlar do que as arteriais porque, sendo estas veias finas e curtas, a sua rotura corresponde praticamente a lacerações da veia porta. Na Figura nº 36 mostram-se as zonas em que mais provavelmente se poderão encontrar as veias pancreático-duodenais a terminar na veia porta:

- no bordo superior da cabeça do pâncreas, junto aos tubérculos pancreáticos anterior e posterior ou epiplóico, imediatamente à frente ou atrás do colédoco;

- na região do *processus uncinatus*;

- e na face posterior da cabeça, no bordo inferior, junto à veia mesentérica superior.

O confluente venoso do *processus uncinatus* (formado pelas veias cólica direita, pancreático-duodenal antero-inferior e veia gastro-cólica ou de Henle), é de ter em especial atenção, por ser o local onde mais frequentemente se causam e verificam hemorragias (Champetier, 1978).

Também para decisões intra-operatórias, no tratamento dos tumores endócrinos do pâncreas, este conhecimento prévio da drenagem da cabeça do pâncreas pode ser fundamental. Nos 10 a 20% de casos em que, pelos exames de localização pré-operatória e pela investigação intra-operatória, não é possível encontrar um tumor pancreático, os doseamentos selectivos da insulinemia em diferentes áreas do sistema da veia porta ("portal venous sampling"), podem dar-nos indicação se o tumor se encontra no corpo ou na cabeça da glândula (Bottger, 1990). Basta cateterizar per-operatoriamente uma veia tributária da veia esplénica e uma outra, tributária da veia mesentérica superior, para fazer doseamentos seriados de insulina. Se forem encontrados valores elevados de insulina em colheitas sucessivas, feitas ao longo da veia esplénica até terminar na veia porta, deduz-se que o tumor se localiza no corpo e procede-se a uma pancreatectomia corporo-caudal que leva à cura do doente. Se em alternativa e em segundo lugar, valores elevados de insulinemia forem obtidos no sangue colhido no tronco da veia porta, o tumor deverá localizar-se na área da cabeça do pâncreas. Mais pormenorizadamente, em função da altura no tronco da veia porta a que se verificam as hiperinsulinemias, se em frente da desembocadura da veia pancreática-duodenal inferior ou da superior, assim se podem definir áreas mais precisas da cabeça do pâncreas onde procurar o tumor, por dissecção ou por ecografia intra-operatória. Este estudo da concentração de insulina pode também ser feito pre-operatoriamente por picada transcutânea de um ramo da veia porta no fígado e cateterização retrógrada da veia porta e das veias que lhe dão origem (Dagett, 1981).

A veia porta, após a sua formação ao nível da face posterior da cabeça do pâncreas, através de muito variadas formas de arranjos entre as veias esplénica e mesentéricas (Dufour, 1964), ao dirigir-se para o fígado, torna-se oblíqua para cima e para a direita. Deste modo, afasta-se do eixo do corpo e da veia cava inferior, em relação à qual passa a fazer um ângulo, que Di Marino (1990) mediu e verificou ser de 38°. Este detalhe anatómico permite-nos compreender que a manobra de descolamento retro-pancreático, sendo feita usando como "pivot" a veia porta, permita uma mais completa exposição da parte inferior da face posterior da cabeça do pâncreas. É também devido a esta inclinação da veia porta que se recomenda que o transplante pancreático seja feito usando os vasos ilíacos externos como base das anastomoses vasculares, com a face anterior do pâncreas virada para a frente; desse modo, a veia porta é anastomosada à veia ilíaca externa sem que se produza nenhuma angulação que facilite a trombose (Nghiem, 1987).

Também a distribuição da irrigação venosa do pâncreas apoia a divisão em duas áreas pancreáticas. Com efeito, há essencialmente três zonas de drenagem venosa pancreática: o conjunto de veias que desagua na veia esplénica, as veias pancreático-duodenais superiores e as veias pancreático-duodenais inferiores. O sistema da veia esplénica e as veias pancreático-duodenais superiores pertencem ao pâncreas dorsal e as veias pancreático-duodenais inferiores ao ventral.

5.1.3 Distribuição dos Canais Excretores

Os resultados obtidos no estudo da distribuição dos canais excretores pancreáticos, confirmam a divisão do pâncreas em duas áreas, ventral e dorsal.

O *pancreas divisum* é uma malformação congénita em que os sistemas canaliculares dos pâncreas dorsal e ventral não se fundem. O simples facto de existir esta malformação é a melhor evidência de que o pâncreas adulto se encontra organizado e dividido em função dos dois esboços embrionários que lhe deram origem. A incidência de *pancreas divisum* (2,7 %) encontrada neste trabalho, coaduna-se com os dados apresentados por outros Autores (Millbourne, 1959: 6 % e Draganic, 1980: 5,4 %). Esta relativamente elevada frequência de uma malformação que se julgava rara, vem ao encontro das séries de estudos clínicos, em que é patente a cada vez maior frequência com que esta lesão é reconhecida e responsabilizada por quadros clínicos até então não explicados. Situações de pancreatite aguda recorrente em que nenhum factor etiológico foi detectado, após a introdução da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), puderam ser esclarecidas e atribuidas à não fusão dos canais pancreáticos. No *pancreas divisum*, o pâncreas dorsal, a maior parte da massa glandular, é drenado apenas pelo canal de Santorini para o duodeno. Assim, verificou-se que as crises de pancreatite podiam ser causadas por uma insuficiência da drenagem do canal excretor desta porção dorsal do pâncreas. O tratamento cirúrgico por ductoplastia do canal excretor do pâncreas dorsal foi experimentado e as escassas casuísticas até à data disponíveis (Warshaw, 1983), têm oferecido bons resultados, desde que se tenha confirmado a estenose da carúncula acessória.

A plicatura que o canal pancreático de Wirsung realiza sobre si mesmo, na zona de transição entre a cabeça e o istmo do pâncreas é um detalhe anatómico muito frequente (Rouvière e Testut). Este cotovelo do Wirsung encontra-se na porção mais alta da cabeça do pâncreas, encostado à veia porta, na área em que esta veia é quase intra-pancreática, devido ao prolongamento retro-pancreático que por detrás dela se estende. Nesta posição, esta plicatura pode traduzir uma "deformação" secundariamente causada no canal excretor pelo crescimento do próprio processo retro-pancreático. Pensámos inicialmente que pudesse traduzir o ponto de fusão dos dois sistemas canaliculares, o do pâncreas dorsal e o do ventral, já que Rouvière, ao descrever o cotovelo do canal de Wirsung, afirmava ser coincidente com o ponto de fusão dos canais excretores pancreáticos principal e acessório. Verificámos, contudo, que a plicatura se encontra habitualmente em posição proximal à fusão do canal de Wirsung com o de Santorini.

Desde a sua origem na *papilla major*, o canal excretor de Wirsung caminha na cabeça do pâncreas, muito próximo da face posterior da glândula e mais perto do bordo inferior da cabeça do pâncreas. Este pormenor já referido por Lapeyrie, justifica a maior frequência com que encontramos fístulas pancreáticas com ponto de partida na cabeça da glândula a drenar para o espaço retroperitoneal e a causar derrames pleurais (Fig 64), em oposição aos processos patológicos do corpo que, por se encontrarem em posição mais anterior no seio da glândula, originam mais frequentemente pseudocistos que crescem para a cavidade abdominal.

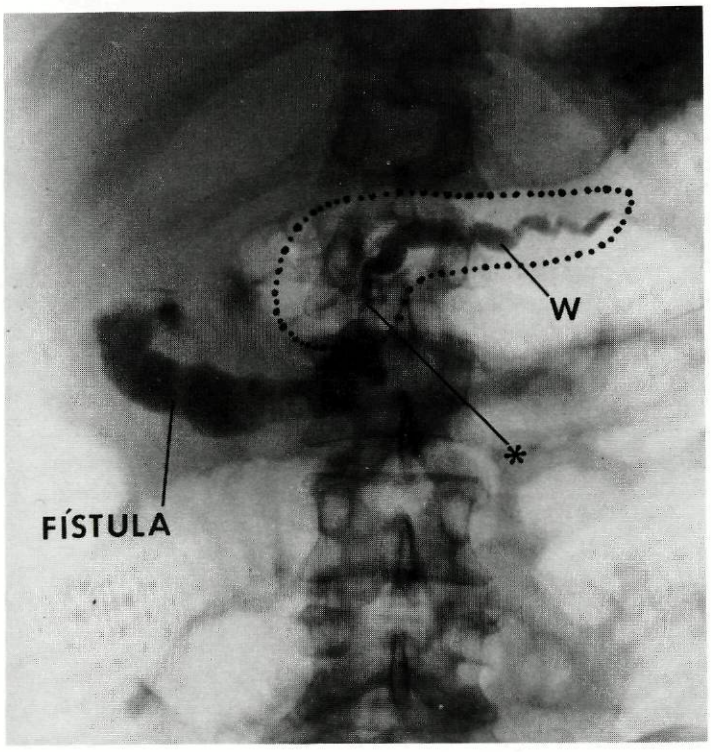


Figura 64. Fístula pancreática com ponto de partida na cabeça do pâncreas (*), abrindo-se pela face posterior, estendendo-se por detrás do fígado para causar um extenso derrame pleural direito. W - Canal pancreático de Wirsung. A ponteado, o contorno aproximado do pâncreas. *CPRE de doente do sexo feminino, com 45 anos, com pancreatite crónica de origem alcoólica.*

A proximidade entre o canal de Wirsung e o tronco da veia porta, na área de transição entre a cabeça e o istmo da glândula, permite-nos compreender a elevada incidência de tromboses da veia porta nas pancreatites crónicas ou agudas.

O canal acessório de Santorini é a porção restante do canal excretor do pâncreas dorsal. Presente em 91 % dos pâncreas estudados, abre-se no duodeno em 65 % dos casos (Draganic, 1980: 47 %). Por vezes, forma uma pequena ampola na sua parte terminal (Millbourne, 1959). A sua abertura no duodeno parece depender da constituição do aparelho esfincteriano de Oddi. Quando só existe esfincter coledócico e a terminação do canal de Wirsung é desprovida de esfincter, o canal de Santorini não se abre no duodeno. Pelo contrário, se o Wirsung tem esfincter, na maior parte das vezes, o Santorini abre-se no duodeno (The, 1979).

Além do canal acessório de Santorini, identificámos um outro canal acessório, drenando a parte inferior da cabeça do pâncreas, o *processus uncinatus* e o parênquima pancreático adjacente. Este canal foi descrito por Testut como o afluente mais volumoso do canal de Wirsung; Cordier deu-lhe o destaque de "canal acessório pancreático". Na verdade, verificámos que nem sempre é um ramo do canal de Wirsung e que pode terminar ora no canal de Wirsung (48 %), ora no de Santorini (35 %) e algumas vezes em ambos (17 %). Raramente se abre no duodeno. Este segundo canal acessório, drenando a parte mais inferior do pâncreas ventral (Lopez-Muniz, 1988), pode ser interpretado como sendo uma porção do canal de Wirsung primitivo que ficou como ramo colateral (Fig 65 A), ou como o canal excretor do esboço ventral esquerdo que não se tenha atrofiado (Fig 65 B e C). Esta última explicação parece-nos ser de ter em conta já que, em 37 % dos nossos casos, o canal excretor de Cordier terminava no de Santorini e todo o sistema canalicular era completamente independente do canal de Wirsung (Fig 65 C; o esboço ventral esquerdo ficaria sobreposto ao direito).

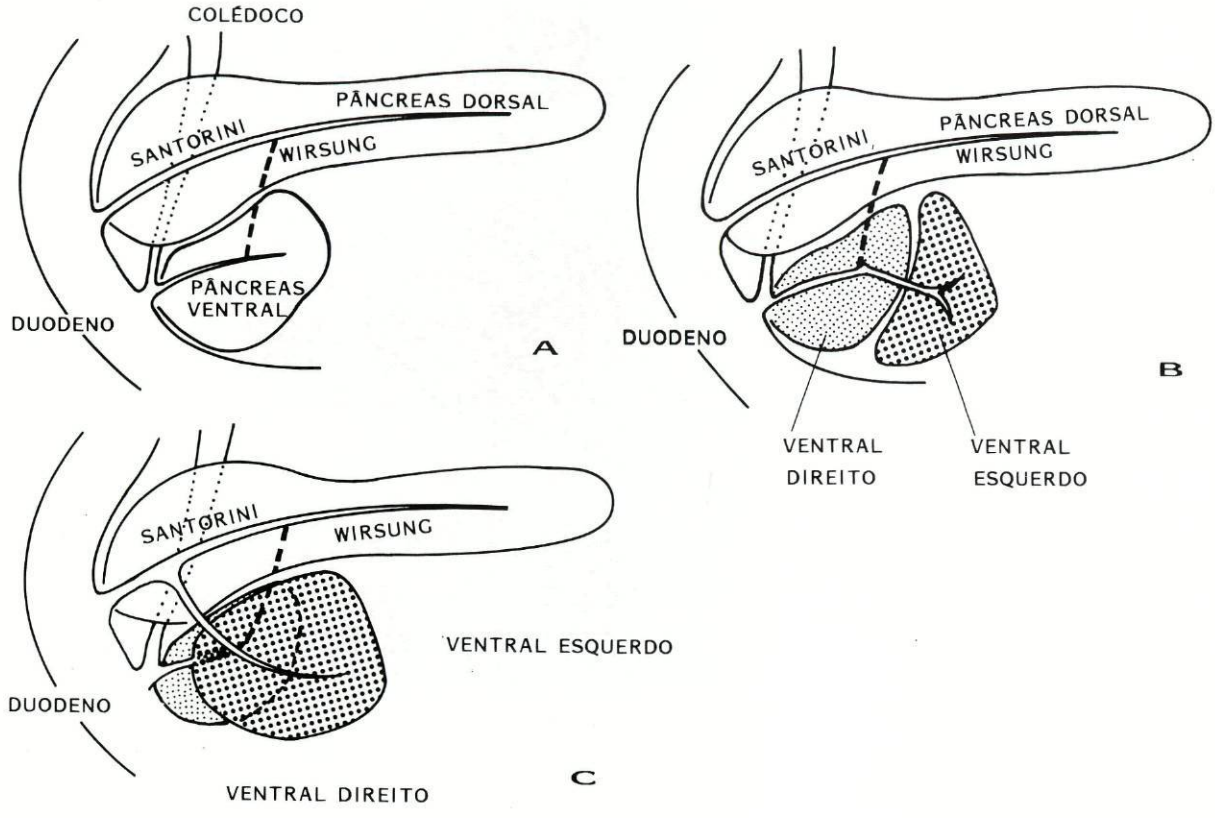


Figura 65. Territórios do pâncreas em função dos seus canais excretores.

Cordier descreveu o canal inferior do pâncreas como tendo um desenvolvimento relativo em função da altura a que se dispõe o canal de Wirsung. Quando este se encontra em posição alta, o canal de Santorini é pouco desenvolvido e o canal de Cordier é volumoso, podendo até ser duplo (14% dos casos observados por Cordier); quando o canal de Wirsung está em posição média, o canal de Santorini e o canal inferior têm desenvolvimentos semelhantes (67 %); finalmente, quando o canal de Wirsung se dispõe em posição baixa, o de Santorini apresenta-se muito desenvolvido e o canal inferior é delgado ou está ausente (5 %).

Como verificámos, as posições possíveis que os canais excretores secundários, o canal de Santorini e o canal de Cordier podem assumir (Quadro XIV, em ANEXO), levam-nos a supôr que talvez todos os autores citados por Bossy (Lewis, Broman e Delmas) tenham razão quanto à sua interpretação da forma como os esboços ventral e dorsal se fundem. Para Lewis, o esboço dorsal justapõe-se ao ventral (Fig 66 A); para Broman, o esboço dorsal fica pela frente e até mais baixo que o ventral (Fig 66 B); e, finalmente, para Delmas e O'Rahilly (1978) o esboço dorsal fica em frente do ventral (Fig 66 C).

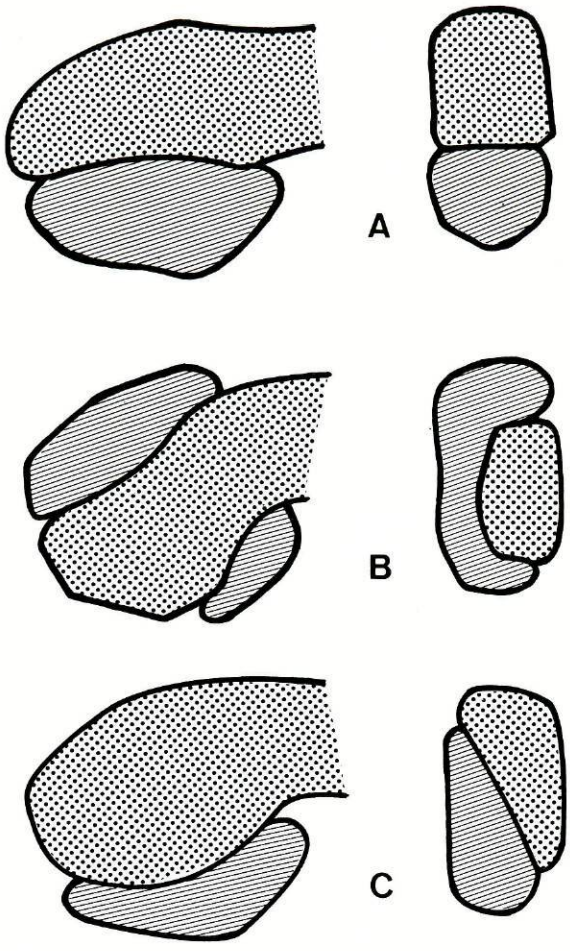


Figura 66. Representação esquemática das várias interpretações sobre o arranjo dos territórios pancreáticos na área da cabeça da glândula, segundo Lewis **(A)**, Broman (B), Delmas **(C)**.

Do estudo das peças e das áreas que cada um dos três canais drena (Quadro XIV, em ANEXO), concluímos que muito provavelmente a fusão se fará de forma mais ou menos aleatória, sendo possível ver situações intermediárias às três diferentes posições, atrás descritas. A verificar-se a organização do parênquima pancreático, na área da cabeça do pâncreas, dependente de dois em vez de um esboço ventral, talvez o maior ou menor desenvolvimento do esboço ventral esquerdo venha a condicionar a posição dos canais excretores.

O pâncreas anelar é uma malformação congénita na qual se constitui um anel de tecido pancreático em volta da segunda porção do duodeno, o que pode causar obstrução duodenal no recém-nascido, impondo tratamento cirúrgico urgente. Esta malformação é hoje interpretada como sendo o resultado da não involução do esboço ventral esquerdo do pâncreas e respectiva fusão com o esboço direito (Pincus, 1974). É curioso verificar que, em 85 % das observações de pancreas anelar (Howat, 1979), este se encontra em localização proximal em relação à ampola de Vater, traduzindo uma posição alta do esboço ventral esquerdo.

A divisão do pâncreas por territórios, em função das áreas drenadas pelos seus canais excretores, mostra-nos que este órgão pode ser dividido em três territórios:

- um maior correspondente ao pâncreas dorsal, drenado pelo canal de Wirsung, no corpo e na cauda, e pelo canal de Santorini, na cabeça;

- um segundo território abrangendo a parte distal do canal de Wirsung, até ao ponto onde este se funde com o de Santorini;

- e um terceiro território drenado pelo segundo canal acessório (Quadro XIV, em ANEXO).

A quase constância com que nos aparece o canal de Cordier (90 % das glândulas estudadas), a variabilidade da sua terminação, ora no canal de Wirsung, ora no de Santorini, e a posição que ocupa no conjunto dos canais excretores da cabeça do pâncreas, fazem-nos levantar de novo a hipótese de que esta glândula tenha origem não em apenas um, mas em dois esboços ventrais. Um estudo mais detalhado desta hipótese merece ser tido em consideração.

De qualquer modo, o estudo dos canais excretores pancreáticos, corrobora de forma particularmente clara, a divisão entre pâncreas dorsal e ventral, duas áreas de um órgão aparentemente único, mas dividido, a partir da sua origem embriológica.

5.1.4 Microanatomia dos Ilhéus de Langerhans

A divisão do pâncreas numa parte dorsal e outra ventral manifesta-se também ao nível microscópico, na constituição dos ilhéus de Langerhans, que povoam as duas partes do pâncreas. De facto, verificámos diferenças na sua composição histológica, na forma como são irrigados, no tamanho e no número de ilhéus que se encontram nas duas áreas.

Composição Histológica dos Ilhéus de Langerhans

Cada ilhéu de dimensões médias é composto por cerca de 5000 células (Williams, 1985), dispostas umas ao lado das outras, em cordões, separados por delgados espaços contendo capilares sinusoidais de diâmetro compreendido entre 10 e 30 μm. Esta disposição em cordão permite que cada célula esteja em contacto com outras e, simultaneamente, com um sinusóide.

A grande maioria dos ilhéus apresenta duas áreas distintas: uma central, formada por células ß, e uma periférica de composição hetero-celular (Orci, 1975).

Quatro tipos diferentes de células constituem um ilhéu: células α, ß, δ e PP. As células α e ß foram descritas por Lane em 1908, as células δ por Bloom, em 1981, e as células PP por Larsson, em 1975.

As células α produzem glucagon e são mais abundantes na porção dorsal do pâncreas, onde correspondem a cerca de 16 a 20 % de todas as células dos ilhéus desta área (Unger, 1981, Grube, 1985).

As células ß, produzem insulina e correspondem a cerca de 76 % da massa tecidular endócrina (Grube, 1985, Williams, 1985). São tão frequentes no pâncreas dorsal como no ventral. Come-

çam a ser reconhecidas diferenças no comportamento biológico das células ß; algumas células mostram-se capazes de produzir maiores quantidades de insulina, outras mantêm a sua capacidade de reprodução e, eventualmente, outras ainda serão capazes de influenciar o funcionamento das restantes, actuando como "pace-makers" (Weir, 1990).

As células δ, produzem somatostatina e são as menos abundantes do pâncreas endócrino, representando apenas 6 % do total (Grube, 1985). São igualmente frequentes nas duas partes do pâncreas. Nos cortes dos ilhéus, estas células são mais vezes encontradas num delgado plano entre a camada mais externa do ilhéu e a sua área central, entre a camada de células α e a de células ß (Orci, 1975).

Segundo Grube (1983), a maioria (78 %) das células δ localizam-se no plano atrás referido mas mais perto da área central do ilhéu, em relação íntima com as células ß. Este Autor admite que estas células possam desempenhar um papel de ligação entre as células ß e as células α; verificou também que se encontram em contacto umas com as outras através de longos prolongamentos como se de um sincício celular se tratasse, conferindo a estas células a propriedade de responderem em bloco a um estímulo. Estas células teriam assim dois polos, um pelo qual contactam a célula δ mais próxima e outro em contacto com um capilar insular. Na parte do citoplasma celular que fica entre o núcleo e o capilar, ou nos prolongamentos celulares enviados em direcção aos capilares, há maior acumulação de grânulos de somatostatina, como se esta fosse o polo mais activo da célula. Estas células organizadas em sincício correspondem ao conceito criado por Fujita (1981) de "paraneurónios", isto é, células com polos receptores e polos efectores. Sem arriscar qualquer explicação, Grube verificou ainda a existência de grupos de células δ ao lado de capilares, sobretudo dos vasos que entram no ilhéu de Langerhans (Breljie, 1989).

A localização das células δ e o papel que inegavelmente parecem desempenhar no funcionamento do ilhéu, são aspectos ainda controversos, tanto que, em artigo recente (1989), Breijle, usando o microscópio confocal, descrevia, na espécie humana, as células δ por fora das células α.

As células PP produzem polipeptídeo pancreático e são muito abundantes na área do pâncreas ventral, que contém cerca de 90 % das células PP do pâncreas (Rahier, 1979, Bauer, 1988). Localizam-se na periferia dos ilhéus ventrais, em grupos, ou formando uma camada de células PP envolvendo o centro de células ß (ilhéus em manto). Cerca de 20% das células PP encontram-se espalhadas entre as células exócrinas isoladamente, entre duas células acinosas, ou ainda entre as células dos canais excretores. A explicação proposta por Rahier (1979) para a existência destas células PP fora dos ilhéus e noutras partes do pâncreas para além daquela onde têm origem (o pâncreas ventral), parece ser verosímil e consiste na migração das células através do canal excretor principal do pâncreas, por via retrógrada. Assim se explica que estas células sejam raras na parte superior da cabeça do pâncreas, drenada pelo seu próprio canal, o de Santorini. Seria interessante verificar se nos casos de *pancreas divisum* há ou não células PP no resto do pâncreas. A ser verdadeira esta teoria de Rahier, nestes casos, não deveria haver células PP, na parede dos canais excretores, no corpo e na cauda da glândula.

A observação de Bencosme de que na área do *processus uncinatus* do Cão praticamente não

existem células α e que esta área quando perfundida por um soluto rico em glicose não responde com elevação da glicemia, despertou grande interesse e levou a que a distribuição das células fosse estudada com mais pormenor.

Hellman (1962 a) verificou que os ilhéus de Langerhans do *processus uncinatus* do Cão são mais pequenos, mais alongados e não têm células α. Mais tarde, verificou que nestes ilhéus, o anel periférico é muito rico em células produtoras de polipeptídeo pancreático, as células PP. Chegava-se pois à conclusão que nos pâncreas de Rato e de Cão, o córtex dos ilhéus de Langerhans diferia, na sua composição celular, da área do pâncreas dorsal, para a área do pâncreas ventral. Constatou-se a existência de dois tipos de ilhéus, os ilhéus dorsais de córtex composto por células α e δ, com predomínio das α; e ilhéus ventrais, localizados nos 2/3 inferiores da cabeça e particularmente no *processus uncinatus*, com predomínio no seu córtex de células produtoras de PP. O córtex destes ilhéus tendo também células δ, é praticamente desprovido de células α.

No Homem, também verificámos a existência de dois tipos de ilhéus de Langerhans, estando os ilhéus ventrais localizados num pequeno lóbulo na parte postero-inferior da cabeça do pâncreas, que corresponde ao pâncreas ventral (Ganong, 1979).

Como se disse, o significado destes ilhéus está ainda por esclarecer. Bons modelos experimentais em que estes fenómenos poderão ser melhor estudados, são alguns animais nos quais a geografia celular e a microvascularização dos ilhéus se apresentam de modo diverso (Jorns, 1988). Assim, por exemplo, no Cavalo, as células α ocupam a parte central do ilhéu e o córtex é formado por células ß e δ (Hellman, 1962 b); as células δ distribuem-se entre o núcleo de células α e a camada externa de células ß, numa posição semelhante, apesar de inversa, àquela que se verifica no Homem e no Cão. O sentido da corrente circulatória, verificado por Fujita (1973 a), do córtex (ß) para a medular (α), faz-se também de modo inverso. No Gato (Ali, 1981), os ilhéus na área ventral do pâncreas são menos abundantes, mais simples na sua constituição e obedecem ao mesmo tipo de organização histológica e vascular que se verifica no Cão. No Macaco, Fujita (1973 b) verificou uma organização dos ilhéus dorsais semelhante à do Cavalo, com a massa de células α no centro e as células ß na periferia. Este mesmo investigador afirma que a microvascularização do ilhéu obedece a um padrão de tipo centrífugo, com o sangue a circular da célula α para a ß. Refere ainda que o glucagon transportado pelo sangue que irrigou as células α, estimularia a libertação de insulina ao contactar com as células ß. Embora realmente o glucagon estimule a libertação da insulina, tal acção parece não acontecer na natureza. Na verdade, em estudos posteriores ao trabalho de Fujita, os fisiologistas verificaram, como adiante mais detalhadamente exporemos, que o glucagon só contacta com a célula ß depois de ter percorrido o organismo, na sua 2ª passagem pelo ilhéu. Continua assim por explicar o que se passa com o funcionamento dos ilhéus de Langerhans do Cavalo e do Macaco.

A nesidioblastose é uma rara e intrigante situação clínica que ocorre mais frequentemente em recém-nascidos. A nesidioblastose do adulto é uma forma de apresentação da doença ainda mais rara (Fig 67) (Harness, 1981). É caracterizada por hipoglicemia com hiperinsulinismo resistente a todas as formas de tratamento conservador, só tendo solução com a pancreatectomia de 80 % do tecido pancreático, cauda, corpo e parte da cabeça. O pâncreas ressecado exibe uma hiperplasia do tecido endócrino (com predomínio de células ß), com cerca de 5 ilhéus por mm^2 de tecido pancreático, ao contrário dos cerca de 1 ilhéu / mm^2 dos indivíduos normais (Gruber, 1983). Esta situação clínica que, no essencial, consiste no aumento da massa de células produtoras de

insulina, é interpretada (Shermeta, 1980) como o resultado da não involução dos "ilhéus primários" (mas não explica a forma do adulto). Esta interpretação desta doença baseia-se numa antiga interpretação do desenvolvimento histogenético do pâncreas (Laguèsse, 1896, Bencosme 1955 e Shermeta) em que se afirmava o desenvolvimento do pâncreas endócrino por duas fases. A 1ª fase, com início entre a 8ª e a 9ª semanas, daria origem aos "ilhéus primários" essencialmente constituidos por células α. Pela 25ª semana, estes ilhéus degenerariam, causando um importante infiltrado linfocitário. Entretanto, pela 16 ª semana teriam já começado a aparecer os "ilhéus secundários" que sofrem uma evolução sobreponível à descrita pela maioria dos autores (ver Introdução). A involução dos "ilhéus primários", apesar de não referida pelos embriologistas mais recentes, não é contudo um fenómeno definitivamente arrumado nas prateleiras da história. Na verdade, há alturas do desenvolvimento do pâncreas em que dois tipos de ilhéus se podem encontrar (Fig 2). Em qualquer caso, não restam dúvidas de que a nesidioblastose resulta de uma hiperplasia das células totipotenciais primitivas, derivadas dos canais excretores, e que vão dar origem às células dos ilhéus (Like, 1972).

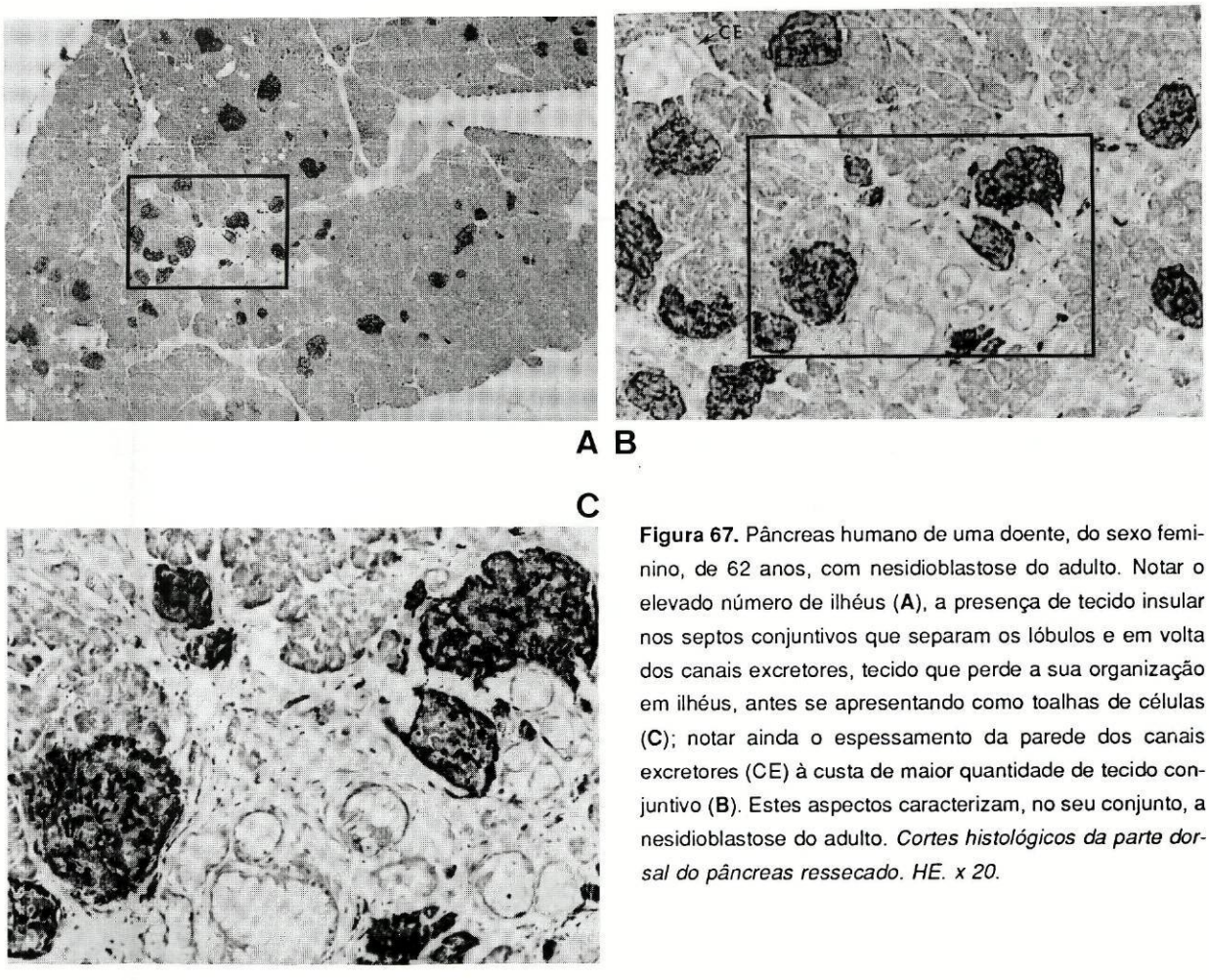


Figura 67. Pâncreas humano de uma doente, do sexo feminino, de 62 anos, com nesidioblastose do adulto. Notar o elevado número de ilhéus (**A**), a presença de tecido insular nos septos conjuntivos que separam os lóbulos e em volta dos canais excretores, tecido que perde a sua organização em ilhéus, antes se apresentando como toalhas de células (**C**); notar ainda o espessamento da parede dos canais excretores (CE) à custa de maior quantidade de tecido conjuntivo (**B**). Estes aspectos caracterizam, no seu conjunto, a nesidioblastose do adulto. *Cortes histológicos da parte dorsal do pâncreas ressecado. HE. x 20.*

Número e Dimensões dos Ilhéus

Os ilhéus de Langerhans são pequenos aglomerados de células de tamanho variável (60-500 μm) dispersos no tecido pancreático exócrino. De forma ovóide, apresentam frequentemente 2 a 3

prolongamentos que, nos cortes, podem sugerir pequenos ilhéus satélites (Fig 59). A maioria tem diâmetro médio entre 60 a 80 µm. Correspondem a cerca de 1 a 3 % da massa tecidular do pâncreas (Ganong, 1979, Williams, 1985).

Na área dorsal do pâncreas encontra-se maior densidade de perfis de ilhéus de Langerhans do que na área ventral, mas a maior parte dos ilhéus tem, nas duas áreas, idêntico diâmetro médio. A principal diferença observada entre as duas áreas reside no número de ilhéus com diâmetro médio superior a 100 µm, que são praticamente inexistentes na área ventral do pâncreas.

Considerando que o número de ilhéus de Langerhans por unidade de volume do espaço de referência onde foram efectuadas as determinações - pâncreas dorsal e pâncreas dorsal - não é significativamente diferente entre as duas áreas, a existência de ilhéus de maior dimensão no pâncreas dorsal assume particular importância. Esta conclusão apoia-se nas determinações do número de ilhéus por unidade de volume, pois a informação retirada da análise do número de ilhéus por unidade de superfície sugeria, pelo contrário, aumento deste valor no pâncreas dorsal quando comparado com o pâncreas ventral. Torna-se evidente que este resultado é consequente à maior dimensão dos ilhéus no pâncreas dorsal, do que do maior volume destas estruturas. Aliás a inexistência de diferenças significativas entre as densidades numéricas dos ilhéus nas porções dorsal e ventral do pâncreas pode ser também verificada se se utilizar para tal determinação a metodologia estereológica clássica (Weibel, 1979), apesar de esta ter como pressuposto a existência de uma forma esférica e a inexistência de diferenças no que concerne ao tamanho e à distribuição das partículas. O cálculo da densidade numérica dos ilhéus efectuado com metodologia estereológica independente de pressupostos de forma, orientação e/ou distribuição, demonstra claramente não haver diferenças significativas entre as porções dorsal e ventral do pâncreas. Contudo, se tivermos em conta e como atrás se disse, que os ilhéus maiores são os mais vascularizados e aqueles que maior quantidade de células possuem (uma vez que o volume dos ilhéus é directamente proporcional ao cubo do raio de uma esfera), fácil se torna compreender que estes ilhéus desempenhem mais importante papel endócrino. Assim, é possível sugerir que o pâncreas dorsal, quer pelo seu maior volume, quer porque contém os ilhéus maiores e funcionalmente mais eficazes, poderá assegurar o essencial da resposta endócrina da glândula.

Desconhece-se o exacto significado destas diferenças entre ilhéus dorsais e ventrais, o que nos leva a perguntar se serão os ilhéus ventrais menos desenvolvidos, *reliquat* da evolução embriológica ou filogenética? Ou se serão ilhéus de função endócrina menos diferenciada, como sugere Stagner (1991), e visando sobretudo uma diferente influência sobre o tecido exócrino, como propõe Malaisse-Lagae (1979 b)? Voltaremos a esta questão, ao discutir a integração funcional entre o pâncreas endócrino e o exócrino.

Resumidamente, podemos afirmar que mesmo no que respeita às dimensões dos ilhéus, ao seu número por unidade de volume de tecido pancreático e à sua composição histológica, se pode dizer que o pâncreas é constituido por duas partes distintas, o pâncreas dorsal e o pâncreas ventral. O significado destas diferenças regionais é, no essencial, desconhecido.

Microvascularização dos Ilhéus

Os dados que obtivemos no estudo da microvascularização, resultaram fundamentalmente da aplicação de duas técnicas: o estudo de micromoldes de corrosão e o de cortes diafanizados de glândulas injectadas com gelatina corada. A observação de moldes à lupa ou em microscopia electrónica de varredura, oferece-nos a possibilidade de estudo, em três dimensões, da morfologia das redes vasculares, no seu conjunto e em cada uma das partes que a constituem: artérias, arteríolas e capilares.

Em microscopia electrónica de varredura conseguimos um bom poder de resolução, com boa profundidade de campo, permitindo identificar os vasos pelo seu calibre relativo, pelo aspecto, orientação e, sobretudo, pela distribuição das suas impressões nucleares. Uma segunda vantagem resultou de se poderem estudar largas áreas da rede vascular, desde os vasos mais pequenos até aos maiores. Naturalmente que os dados assim obtidos, não podem ser valorizados isoladamente, mas sempre inseridos no contexto mais global da informação fornecida por outras técnicas. O estudo de cortes seriados de pâncreas, corados por colorações específicas para melhor visualizar os ilhéus, ou de glândulas pancreáticas injectadas com corantes, foram técnicas utilizadas para corrigir as informações fornecidas pela microscopia electrónica de varredura (Ohtani, 1983). Os moldes obtidos por esta técnica não nos dão uma noção correcta do calibre do vaso, devido à pressão de injecção do plástico e à sua distensão não homogénea (Rhodin, 1973). Do mesmo modo e em relação à constituição da parede do vaso, as técnicas histológicas acima referidas são essenciais para complementar a interpretação dos moldes em microscopia electrónica de varredura.

Os ramos arteriolares que se dirigem aos ilhéus - arteríolas aferentes - são ramos da artéria do lóbulo secundário. São vasos relativamente longos e com um desenvolvimento considerável. Ostentam uma série de constrições circulares que correspondem às impressões de fibras musculares que são, de resto, visíveis nos moldes em que a corrosão não foi completa. Estas observações permitem-nos confirmar a sua natureza de arteríolas pré-capilares, por não conterem mais do que uma ou duas camadas de células musculares lisas dispostas circularmente (Rhodin, 1973, McCuskey, 1969). Estas constrições vasculares não apresentam o clássico aspecto do esfincter pré-capilar, isto é, o de um aperto que antecede a entrada na rede capilar (Simionescu, 1984). Apesar disto, no caso concreto dos ilhéus, esses aneis de constrição podem ser classificados como esfincteres pré-capilares usando o conceito mais lato deste esfincter que lhe foi atribuido por Nicoll (1971). O posicionamento destas constrições vasculares, a uma distância de 100 a 200 μm dos ilhéus e antes das últimas ramificações para outros ilhéus, denota uma organização tal que faz supôr que os ilhéus seriam controlados, na sua irrigação, em conjunto, isto é, por grupos. Com efeito, em 1963, Bunnag demonstrou, no seu trabalho sobre a microcirculação pancreática *in vivo*, que a circulação dos ilhéus é influenciada por uma grande variedade de substâncias e situações patológicas (McEntee, 1989). A adrenalina, por exemplo, provoca acentuada vaso-constrição ao nível arteriolar, enquanto que a noradrenalina causa predominantemente contração das artérias. Esta acção da adrenalina, assim como a de outros factores humorais e nervosos [libertados, por exemplo, durante uma pancreatite aguda (Nuutinen, 1986)], teria como tradução anatómica as impressões circulares observadas nos vasos, correspondentes às últimas fibras musculares que controlariam a distribuição do sangue nas

redes capilares (Wiedeman, 1976). Estes aspectos anatómicos levantam a interessante possibilidade de ser a própria vascularização a controlar - por acção de factores humorais (?), nervosos (?) - a pulsatilidade na secreção de insulina que, como veremos adiante, os ilhéus manifestam. As constrições que verificámos na parte proximal das arteríolas lobulares e das próprias arteríolas aferentes do ilhéu - os "endoarterial cushion" ou almofadas endoarteriais - poderiam ter algum papel nestes fenómenos de controle da vascularização por áreas ou toalhas tecidulares (Ohtani, 1986, Ali, 1984).

Não verificámos contudo diferenças apreciáveis entre as arteríolas aferentes que abordam os ilhéus dorsais e os ventrais. Nestas duas áreas, os ilhéus parecem ser irrigados por idênticos vasos aferentes e os mesmos sinais indirectos de mecanismos de controle do débito, foram encontrados.

Em geral, os pequenos ilhéus recebem apenas uma arteríola aferente que a eles se destina exclusivamente (Andreassi, 1962). Se se trata de um ilhéu maior, é mais frequente encontrarem-se duas ou até três arteríolas aferentes, que podem, inclusivamente, abordar o ilhéu por polos opostos. Esta regra de quanto maior o tamanho do ilhéu, maior o número de arteríolas aferentes que o abordam, não pode ser aplicada duma forma genérica. É apenas uma regra geral, dado ser possível observar ilhéus pequenos a receber duas arteríolas e ilhéus grandes, apenas com uma só arteríola aferente. Nos casos em que mais do que uma arteríola se dirige a um ilhéu, cada uma delas vai ramificar-se num dos sectores em que o ilhéu é subdividido pelos septos conjuntivo-vasculares que se observam nos ilhéus maiores, o que se verifica, em especial, no Homem (Orci, 1981).

No Cão, em cortes histológicos seriados de pâncreas injectados com gelatina corada ou pela observação de largas áreas de moldes de Mercox, pudemos verificar o tipo de ramificação das arteríolas aferentes do ilhéu. Confirmámos assim observações anteriores (Fujita, 1973 b, Unger, 1983,) de que nos ilhéus da área dorsal a ou as arteríolas aferentes que abordam o ilhéu, penetram nele através de uma pequena depressão na sua superfície, um pequeno opérculo, e caminham até ao seu interior sem dar ramos. No centro do ilhéu, a arteríola aferente divide-se então nos seus múltiplos ramos terminais, os sinusóides insulares, que daí irradiam para a periferia. A circulação intra-insular traduz bem o sentido apontado pelos fisiologistas, que verificaram que o sentido da corrente sanguínea terá de se fazer da célula ß para a α e desta para a δ.

Nos ilhéus ventrais, a arteríola aferente ao abordar o ilhéu, divide-se na sua periferia. A sua divisão é habitualmente dicotómica e os ramos terminais adoptam as características de capilares sinusoidais, que se enovelam e formam o glomérulo insular.

O significado desta diferente forma de divisão da arteríola aferente dos ilhéus dorsais e ventrais não é ainda conhecido mas, à luz da informação hoje disponível sobre o funcionamento do ilhéu de Langerhans que abordaremos mais adiante, torna-se possível aventar hipóteses sobre esse significado.

Numa fase mais avançada da nossa investigação, projectamos o estudo de séries de ilhéus das duas áreas do pâncreas, por cortes seriados e sua reconstrução tridimensional, ajudada por registo informático das imagens. Aplicaremos esta técnica às espécies até agora estudadas e a outras

que possam trazer algum contributo para o esclarecimento do significado dos dois tipos de ilhéus encontrados nos mamíferos.

O estudo da microcirculação dos ilhéus de Langerhans dos peixes, sobretudo das espécies que se encontram nos níveis mais baixos da escala filogenética, poderá ser também de grande utilidade para uma melhor compreensão de alguns problemas levantados neste trabalho (Fujita, 1990).

Temos também já em preparação o protocolo experimental para estudar as alterações da microvascularização dos ilhéus nas duas diferentes partes do pâncreas, em animais tornados diabéticos pela administração de aloxan, droga que tem uma toxicidade específica sobre as células ß. É de esperar que a destruição destas células cause profundas alterações da vascularização.

5.2 O PANCREAS COMO UM ÓRGÃO ÚNICO

O pâncreas é hoje entendido como uma unidade embriológica, anatómica e funcional. Os ilhéus de Langerhans encontram-se no seio do tecido glandular exócrino para permitir uma resposta concertada e integrada do pâncreas como um órgão único. Na evolução filogenética do órgão é patente a "migração" do pâncreas endócrino, desde células isoladas na parede do intestino, para o "interior" do pâncreas exócrino e, neste, a sua progressiva dispersão para se espalhar na massa do tecido acinar. Esta dispersão far-se-á, eventualmente, por ligação aos canais excretores. A ligação entre pâncreas endócrino e exócrino e a sua influência mútua já não são postas em causa. São mesmo já conhecidos muitos aspectos anatómicos e funcionais desta unidade orgânica.

Permanecem, contudo, muitas dúvidas sobre os mecanismos que realizam essa unidade e qual o seu substracto anatómico. A influência dos dois tecidos, um sobre o outro, poderá fazer-se: 1) por contactos inter-celulares; 2) pela secreção de substâncias que, lançadas nos espaços inter-celulares, influenciem as células em volta; 3) através da circulação que transporte as mensagens do tecido endócrino para o exócrino.

Os contactos inter-celulares, embora existam e tenham seguramente importância funcional (Orci, 1981), não assumem grande significado no que diz respeito ao funcionamento do ilhéu como um todo, porque as massas celulares envolvidas nestes mecanismos são tão grandes que não é credível que se possam influenciar mutuamente, através de tal mecanismo. É provável que os contactos inter-celulares possam desempenhar o seu papel na regulação fina da fisiologia do ilhéu, sendo disso exemplo as células δ e os seus múltiplos contactos inter-celulares.

É possível que o segundo mecanismo, libertação parácrina de hormonas, desempenhe algum papel nesta influencia funcional do pâncreas endócrino sobre o exócrino. Na verdade, e como vimos em microscopia electrónica de transmissão, os ilhéus de Langerhans estão separados do tecido

exócrino adjacente apenas por uma membrana basal e por muito escasso tecido conjuntivo interposto; substâncias produzidas pelo ilhéu, como a insulina, poderiam atravessar aquelas estruturas e estimular directamente as células exócrinas adjacentes. Todavia, sendo a secreção de insulina realizada para o polo vascular da célula ß (Ferreira D, 1957) e estando estas células localizadas em maior número no centro do ilhéu, não é provável que este seja o mecanismo capaz de realizar a tão poderosa influência que a massa das células endócrinas exerce sobre o tecido exócrino pancreático.

A intensidade e a rapidez desta interacção endócrina-exócrina e o volume de células envolvido são de tal ordem, que só a vascularização pode assegurar um meio de transporte de informação que se coadune com a magnitude dos fenómenos observados. Com efeito, desde os trabalhos de Fujita (1973 a), que ficou praticamente assente que a vascularização, criando o que chamou de eixo insulo-acinoso, realiza uma maior parte da acção do pâncreas endócrino sobre o pâncreas exócrino adjacente. A outra parte desta acção realiza-se através do eixo insulo-ductal.

5.2.1 Eixo Insulo-Acinoso

Durante muito tempo, permaneceram dúvidas sobre a forma como a vascularização dos ilhéus de Langerhans e do parênquima exócrino adjacente se encontrava organizada de modo a assegurar o funcionamento do eixo insulo-acinoso. Wharton (1932) e Fujita (1973 b), defenderam que só os ilhéus recebiam sangue arterial e que os ácinos eram irrigados pelo sangue saído do ilhéu, configurando um sistema em série puro. Para Bunnag (1963), os ilhéus e os ácinos receberiam os seus próprios vasos, num sistema em paralelo. Henderson (1978) e Thiel (1954), defenderam um sistema misto no qual o sangue se distribui pelos ilhéus e pelos ácinos (sistema em paralelo parcial), mas com sangue passando dos ilhéus para os ácinos (sistema em série). E, finalmente, Weaver (1989 b), Fraser (b) (1979) e Lifson (1980) deram maior consistência a esta interpretação do sistema misto, em série e em paralelo, em que o sangue arterial se distribui aos ilhéus e aos ácinos, mas saindo igualmente dos primeiros para os segundos (Fig 6).

As nossas próprias observações vão também no sentido de que os vasos arteriais entrados nos lóbulos pancreáticos se distribuem aos ilhéus e aos ácinos (Fig 6). A forma como o fazem, em função do arranjo arquitectónico das estruturas que compõe o lóbulo do pâncreas, merece ser analisada com mais pormenor, comparada com os resultados da literatura e discutida nas suas implicações funcionais.

O pâncreas é uma glândula que, desde os répteis (Girod, 1980), se apresenta organizada em lóbulos (Ogrowsky, 1980). O pâncreas humano, repetindo os passos da evolução filogenética, só se dispõe formando lóbulos depois que o tecido glandular entra em funcionamento (Wharton, 1932).

Como vimos e corroborando os trabalhos de Wharton, Zelander (1962), Yaginuma (1986) e Weaver (1989 a), os lóbulos pancreáticos não são a unidade funcional da glândula. Este papel, numa similitude que se queira estabelecer com as unidades portais do fígado, compete ao lóbulo secundário, enquanto porção mínima de tecido pancreático que se basta funcionalmente. Nele estão contidos

ácinos glandulares e ilhéus de Langerhans, representando os ácinos a quase totalidade da sua massa tecidular (98 a 99 %, Williams, 1985). Repetindo os resultados obtidos por Yaginuma (1986), encontrámos os ilhéus localizados numa área do lóbulo secundário, intermédia entre o eixo vascular central e a periferia do lóbulo (Figs 38 e 41). Na periferia do lóbulo, encontrámos com frequência ilhéus de tamanhos médio e grande.

Os ácinos glandulares pancreáticos são constituidos por células acinosas e centro-acinosas, estando estas entre as células acinosas e o início dos canais excretores (Ekholm, 1959). Os espaços centro-acinosos, para onde estão voltados os polos secretores das células, estão em comunicação uns com os outros (Ekholm, 1962 a). Cada célula acinosa possui um cílio na sua superfície luminal tal como, de resto, as células centro-acinosas e ductais (Cadete-Leite, 1973 b). Os espaços centro-acinosos formam uma complexa rede que envolve vários ácinos, até convergirem para um canal intercalar (Ogrowsky, 1980, Bockman, 1976). Supõe-se que seja neste canal intercalar que se faça a secreção de água e bicarbonato que entra na composição da secreção exócrina pancreática (Ekholm, 1962 b). Da reunião dos vários canais intercalares, formam-se os mais delgados canais excretores que vão atravessar os lóbulos secundários sem respeitar os septos que os separam e obedecendo a uma disposição espacial totalmente diversa daquela que preside à organização dos lóbulos (Fig 41). Este trajecto dos canais excretores dentro do lóbulo, vem ao encontro da disposição dos ilhéus entre o eixo vascular e a periferia dos lóbulos secundários e da já referida relação entre os ilhéus e os canais excretores.

Esta disposição arquitectónica do lóbulo pancreático e dos seus lóbulos secundários, constituidos por ilhéus e ácinos e respectivos canais excretores é consentânea com as relações insulo-acinosas (eixo insulo-acinoso) e insulo-ductais (eixo insulo-ductal) que realizam a unidade dos dois tecidos que integram o pâncreas. Não encontrámos entre a área ventral e a área dorsal do pâncreas quaisquer diferenças quanto ao tipo de organização arquitectónica dos lóbulos pancreáticos.

Também a forma como os vasos arteriais entram e se distribuem no interior do lóbulo pancreático merece ser revista em maior detalhe. A arteríola intralobular penetra no lóbulo e percorre-o distribuindo ramos aos lóbulos secundários. Destes ramos saem delgadas arteríolas que vão irrigar os ilhéus e os ácinos. Yaginuma (1986) dividiu os ramos lobulares em quatro tipos diferentes:

- Ramos de tipo I, que terminam em ilhéus grandes;

- Ramos de tipo II, que se dirigem ao parênquima acinoso, não estabelecendo quaisquer relações com os ilhéus;

- Ramos de tipo III, terminando numa área rodeada de vários pequenos ilhéus mas sem que, aparentemente, com eles contacte;

- E, finalmente, ramos de tipo IV, provenientes dos vasos interlobulares, penetrando no lóbulo e terminando em ilhéus.

As nossas observações são concordantes com a maior frequência dos tipos I e II, de ramos distribuindo-se nos ilhéus grandes (tipo I) e ramos abordando o parênquima exócrino (tipo II). Curiosamente, estes últimos ramos nascem da arteríola intralobular na parte terminal do seu trajecto, como se o sangue arterial só irrigasse directamente os ácinos mais perifericamente localizados, como observou Ohtani (1986); os ácinos peri-insulares seriam irrigados pelo sangue saído dos ilhéus (Ohtani, 1990). Quanto aos ramos de tipo III, que também observámos nos cortes seriados realizados, ao contrário das observações daquele Autor, foi-nos sempre possível encontrar uma relação com os ilhéus envolventes, ainda que apenas por delgados ramos arteriais. Quanto aos ramos de tipo IV, embora também os tivessemos encontrado, não nos parece relevante atribuir-lhe o destaque que este Autor lhes dá, dada a sua raridade. Em contrapartida, o trabalho de Yaginuma não faz qualquer referência aos ilhéus grandes localizados junto à periferia do lóbulo secundário, que descrevemos (Fig 50 B). Os aspectos peculiares da rede vascular que os constitui e envolve merece um estudo mais detalhado, a realizar posteriormente.

Sendo, em termos relativos, os ilhéus grandes os menos abundantes, não significa, no entanto, que tenham um papel menos importante. Podem mesmo representar um maior volume de tecido endócrino, uma vez que o volume de uma estrutura esférica cresce ao cubo com o raio (Bonner-Weir, 1982); um só ilhéu de 300 μm tem um volume 27 vezes maior que um ilhéu de 100 μm. Com este mesmo facto, está certamente relacionada a maior relevância da vascularização dos ilhéus grandes. Passemos em revista alguns aspectos que apoiam esta afirmação:

. Em geral, há mais arteríolas aferentes para os ilhéus maiores;

. Os ilhéus menores são muitas vezes irrigados por pequenos ramos provenientes de uma só arteríola que se distribui por vários ilhéus (tipo III de Yaginuma);

. Os ilhéus grandes, que descrevemos na periferia dos lóbulos de Cão, têm uma vascularização arterial muito bem desenvolvida; estes ilhéus são mais frequentemente observados no pâncreas de rato;

. Os ilhéus maiores estão mais frequentemente junto dos vasos de maior calibre (ilhéus de tipo IV de Yaginuma).

. Os ilhéus maiores são mais frequentes no corpo e na cauda do pâncreas do que na cabeça, como pudemos verificar e corroborando as afirmações de Sapin (1981); ainda segundo este Autor, nos ilhéus grandes há uma relativamente maior área vascular do que nos pequenos;

. É mais frequente observar veias eferentes nos ilhéus maiores (2 em cada 50, segundo Ohtani), traduzindo eventualmente uma forma de fuga ao eixo insulo-acinoso.

Estas observações vêm dar maior fundamento à afirmação de Weaver de que o sangue arterial se distribui preferencialmente pelos ilhéus grandes, que executam a maior parte do trabalho da função endócrina. Cerca de metade do sangue saído destes ilhéus passa pelas veias eferentes

directamente para as veias intralobulares, sem passar pelo parênquima exócrino Ohtani, 1986).

A observação de três tipos de ramos da arteríola do lóbulo secundário - insulares, acinosos e ductais - vem pôr fim a uma polémica velha de dezenas de anos. A existência de ramos para os ilhéus e ramos para a área acinar implica que o sistema vascular dos lóbulos pancreáticos se faça também por um sistema em paralelo e não apenas em série como pretendia Fujita.

As nossas observações sobre a distribuição dos ramos da arteríola do lóbulo secundário em pâncreas de Cão [noutras espécies têm sido verificados arranjos diferentes (Williams, 1985)], são coincidentes com as de Yaginuma, Fraser, Lifson e Weaver, mostrando-nos que a rede capilar que banha o tecido acinoso recebe o seu sangue de duas origens:

- Primeiro, de ramos acinosos da arteríola do lóbulo secundário, nascendo em posição distal, já depois de terem sido dados os ramos que se dirigem aos ilhéus; são ramos da parte final destas arteríolas e distribuem-se nas áreas acinosas mais periféricas do lóbulo secundário (ramos de tipo II de Yaginuma). Todos os ramos que encontrámos distribuindo-se deste modo, achavam-se na periferia do lóbulo secundário;

- Segundo, de vasos saídos dos ilhéus, as vénulas eferentes que partindo do interior do ilhéu de Langerhans, dele se afastam como os raios de uma estrela.

Estes vasos eferentes dos ilhéus voltam a ramificar-se no parênquima acinoso adjacente, constituindo a 2ª rede capilar do sistema porta insulo-acinoso, depois da 1ª rede que se formou dentro do ilhéu, nos seus sinusóides. Esta série de duas redes capilares é um sistema portal e constitui o arranjo anatómico, microvascular, que dá suporte ao EIXO INSULO-ACINOSO (Fujita, 1973 a). É o sistema vascular em série. Assim concluimos que o conjunto dos dois tecidos que coexistem no pâncreas, é irrigado por um sistema vascular misto, em série e em paralelo (Fig 6).

Suspeitado desde há muito tempo, desde que foi notada a formação de um halo em volta dos ilhéus (Jarotzky, 1899), esta interacção dos ilhéus sobre os ácinos é hoje um dado adquirido. O halo é o resultado de um maior desenvolvimento das células acinosas em volta dos ilhéus, sendo determinado por núcleos celulares maiores e maior quantidade de grânulos de zimogéneo no citoplasma (Williams, 1985). Este fenómeno verifica-se porque a insulina estimula as células acinosas.

A massa endócrina do pâncreas, no seu conjunto (cerca de 1 milhão de ilhéus, Williams, 1985), representa 1 a 3% da massa total do órgão (Ganong, 1979, Sapin, 1981). Está, em termos relativos, mais representada no corpo e na cauda, do que na cabeça (Sapin, 1981). Estes ilhéus, espalhados pelo tecido acinoso, como que ocupam posições estratégicas, dentro do lóbulo secundário para que cada um possa influenciar um maior volume de tecido exócrino. O ilhéu está rodeado pela sua membrana basal e nada mais o separa dos ácinos que o rodeiam, de tal modo que é relativamente fácil separar os ilhéus dos ácinos, pela acção da enzima colagenase (Lacy, 1967). O sangue saído de cada ilhéu de Langerhans, tendo recebido as hormonas nele produzidas, distribui-se aos ácinos pancreáticos vizinhos. Cada uma das hormonas produzidas nos ilhéus sabe-se ter acção sobre

o tecido exócrino e algumas delas têm mesmo uma poderosa acção sobre as células acinosas. Nos capilares acinosos peri-insulares, encontram-se elevadas concentrações de insulina (Malaisse-Lagae, 1975).

A INSULINA estimula a entrada de glicose e aminoácidos nas células aumentando, só por esse efeito, a síntese proteica nas células acinosas do pâncreas. Contudo, a principal acção da insulina sobre o pâncreas exócrino é a potenciação do efeito da colecistoquinina; esta hormona, através da libertação intra-citoplasmática de cálcio, ocasiona a libertação dos grânulos de zimogéneo, estimula a síntese proteica no retículo endoplásmico e promove a absorção de glicose (Goldfine, 1983). Curiosamente, verifica-se que a acção estimuladora da insulina se exerce apenas na produção de amilase e não na de quimotripsina ou de lipase (Henderson, 1981), de tal modo que, na diabetes, há mais intensa redução de produção de amilase do que das duas outras enzimas (Malaisse-Lagae, 1975).

Esta influência da insulina traduz-se por uma acção global trófica sobre o tecido acinoso e por isso se verifica que a massa de tecido pancreático exócrino é menor nos diabéticos do que nos indivíduos normais (Henderson, 1981). Com efeito, a insulina estimula a divisão mitótica nas células acinosas circumvizinhas (Helman, 1962 a).

O GLUCAGON reduz a secreção exócrina do pâncreas. Globalmente, atrofia o pâncreas exócrino e reduz a quantidade de grânulos de zimogéneo. A sua acção é, no entanto, complexa. Em jejum, o glucagon diminui o volume e as quantidades de bicarbonato e de proteínas na secreção exócrina do pâncreas. Nos períodos digestivos, aumenta o volume e a concentração em bicarbonato, mas não a de proteínas. Este efeito resulta da acção directa sobre as células centro-acinosas e ductais, acção semelhante à da secretina com que, de resto, o glucagon se assemelha. A inibição de produção de proteínas é um efeito exercido sobre as células acinosas, da responsabilidade do glucagon. Esta hormona funcionaria pois como um pau de dois bicos: estimulante, como a secretina, da produção de água e de bicarbonato, nas fases digestivas, e sua inibidora nas fases inter-digestivas. Seria a hormona do aforro da síntese proteica, no pâncreas exócrino. Nos períodos digestivos, a secretina produzida pelo duodeno estimula a produção de água e de bicarbonato e a colecistoquinina-pancreozimina (CCK-PZ), igualmente produzida pelo duodeno, por contacto com os aminoácidos do lume intestinal, estimula a produção de proteínas. Uma vez que o nível de aminoácidos circulantes atinge um nível elevado, o glucagon é libertado e, através do eixo insulo-acinoso, vai frenar a produção e libertação da secreção proteica (Henderson, 1981).

A SOMATOSTATINA inibe a produção de água e bicarbonato, numa acção contrária à do glucagon, mas não inibe a produção enzimática. Esta acção é devida ao efeito inibidor que exerce sobre a produção de colecistoquinina-pancreozimina (CCK-PZ) (Boden, 1975, Henderson, 1981).

Este efeito inibidor global da somatostatina tem sido utilizado no tratamento de fístulas entéricas e pancreáticas, com bons resultados (Boden, 1975).

O POLIPEPTÍDEO PANCREÁTICO, libertado pela presença de alimentos no duodeno, tem um potente efeito inibidor sobre a produção de água e bicarbonato, no pâncreas exócrino (Henderson, 1981). O seu papel funcional não está perfeitamente esclarecido, mas não deixa de ser tentador imaginar a sua influência sobre a área exócrina da cabeça do pâncreas, depois de sair dos ilhéus ventrais onde é produzido em grande quantidade, para diminuir a produção de suco pancreático. Trimble (1982), que não verificou grandes diferenças funcionais endócrinas entre os dois tipos de ilhéus de Langerhans, dorsais e ventrais, aventa a hipótese de que as grandes diferenças estejam mais nas repercussões dos diferentes tipos de ilhéus sobre o tecido pancreático exócrino adjacente.

A observação de que os halos peri-insulares estão melhor definidos nos diabéticos (Malaisse-Lagae, 1975), fez pôr a hipótese que, das hormonas do pâncreas, a insulina poderia não desempenhar o principal papel na influência sobre o pâncreas exócrino. Das restantes hormonas do pâncreas endócrino, só o polipeptídeo pancreático e o glucagon têm efeitos sobre o pâncreas exócrino. Ora, como estas duas hormonas são produzidas por ilhéus diferentes - o polipeptídeo pancreático pelos ilhéus ventrais e o glucagon pelos ilhéus dorsais - foi levantada a possibilidade de que o pâncreas se possa dividir em zonas de produção exócrina de diferentes composições (Malaisse-Lagae, 1975).

Este eixo insulo-acinoso, como frequentemente acontece nos sistemas funcionais endócrinos, não termina aqui. Os produtos de secreção exócrina vão promover a absorção de glicose e aminoácidos e o sangue saído dos ilhéus, depois de passar pelos ácinos, vai entrar em circulação, rico em insulina. A insulina passa pelo fígado onde estimula a neoglicogénese, a partir da glicose entretanto absorvida (com consequente baixa dos seus níveis circulantes); promove ainda a síntese proteica, a partir dos aminoácidos juntamente absorvidos. A insulina, na sua passagem pelo fígado, é por ele absorvida e, em grande parte, degradada, em tal quantidade que os seus níveis na veia porta são 2 a 10 vezes mais elevados que no sangue periférico.

O ciclo fecha-se pela glicose que, não tendo entrado nas células, vai voltar a passar nos ilhéus estimulando as células ß à libertação de mais insulina. A esta metade, de retorno, do ciclo, chamou Unger (1969) EIXO ENTERO-INSULAR, mediado pela glicose e pelo GIP (gastric inhibitory peptide) (Calhoun, 1986). A queda dos níveis séricos de glicose faz também funcionar esta ansa de retorno do ciclo insulo-acinoso / entero-insular. A hipoglicemia no sangue veiculado pela arteríola aferente interrompe a libertação de insulina nas células ß. Deixando de ser frenadas pela insulina, as células α retomam a libertação de glucagon que vai actuar no fígado, parando a neoglicogénese e estimulando a glicogenólise, com subida dos níveis circulantes de glicose. Esta combinação de acções do glucagon e da insulina seria fundamental para prevenir a ocorrência de complicações na diabetes (Ballinger, 1972).

Os ilhéus ocupando uma posição central no lóbulo secundário pancreático, são como o grande centro rodoviário que recebe e redistribui o "tráfego" da circulação sanguínea dentro da unidade funcional que o lóbulo secundário constitui (Ohtani, 1983 b, Yaginuma, 1986).

5.2.2. Eixo Insulo-Ductal

A drenagem venosa do sangue dos ácinos e dos ilhéus também não se processa de uma forma simples. A angioarquitectonia da drenagem venosa do pâncreas apresenta aspectos que fazem supôr uma importante função deste sangue, carregado de hormonas, sobre os canais excretores pancreáticos (Ando, 1959, Malaisse-Lagae, 1975, Ohtani, 1984 e Williams, 1985).

Da rede capilar que rodeia os ácinos e dos grandes ilhéus, saem vénulas que se formam na periferia dos lóbulos secundários do pâncreas e se dirigem para o seu centro, para dar origem às veias intra e interlobulares.

Algumas dessas veias, como vimos, tomam outro caminho e dispõe-se em volta dos canais excretores, formando um rico plexo vascular constituido por veias longas, pouco ramificadas. Já desde os trabalhos de Thiel (1954) que é conhecida a existência destes ricos plexos vasculares, em volta dos canais excretores pancreáticos. Por fora da mucosa, na espessura da parede do canal, distribuem-se inúmeros vasos arteriais e venosos. As veias assumem uma acentuada preponderância, revestindo toda a periferia do canal e formando à sua volta um intrincado plexo vascular.

Este plexo é também alimentado por arteríolas (ramos da arteríola intralobular) que penetram na espessura do canal até se ramificarem numa fina rede capilar sob a mucosa; daqui partem os ramos venosos que formam uma primeira camada de veias na parte média do canal e, uma segunda, na camada mais superficial, adventícia do canal.

Os dados que encontrámos quanto à microanatomia dos plexos vasculares peri-canaliculares, parecem-nos ser muito interessantes, pois levantam algumas interrogações sobre a origem e a constituição dos vasos que integram o plexo pericanalicular:

- Primeiro, porque pudémos confirmar que só nos canais de maior dimensão se forma o plexo. Weaver (1988), que publicou o trabalho mais recente sobre a microvascularização dos canais excretores pancreáticos, não se refere aos canais mais delgados, o mesmo se verificando com todos os trabalhos a que tivemos acesso sobre este assunto (Schiller, 1975, Henderson, 1979 e Lifson, 1981). O plexo venoso peri-canalicular é tanto mais complexo, quanto maior é o calibre do canal excretor;

- Segundo, e concordando com a sugestão apresentada por Schiller (1975) e mais tarde confirmada por Weaver (1988), verificámos que esta rede peri-canalicular está associada aos vasos interlobulares;

- Terceiro, que eferentes venosos saídos dos ilhéus se vão ramificar em volta dos canais excretores (Ohtani, 1983 a);

- E quarto, pudemos mostrar inequivocamente que, pelo menos em parte, este plexo venoso peri-canalicular é constituido por veias que, formando-se no parênquima acinoso adjacente ao canal, abordam-no e em volta dele se voltam a ramificar formando pois um sistema portal veno-venoso

acino-ductular (Lifson, 1981).

Demonstrando de modo inequívoco a existência de artérias ou arteríolas abordando os plexos vasculares peri-canaliculares para neles se ramificarem, não temos dúvidas que não têm razão os autores que lhe atribuem uma natureza exclusivamente venosa (Yaginuma, 1986 e Lifson, 1981). Este último Autor, injectando micro-esferas pelas artérias, não encontrou nenhuma nos canais excretores. A rede sub-mucosa que encontrámos nos canais não pode ter outra origem a não ser arterial. Desta rede sub-mucosa, saem colectores venosos que, atravessando a parede do canal, drenam o sangue para o plexo venoso peri-canalar. Tal como no trabalho de Weaver (1988), pudemos mostrar imagens inequívocas de arteríolas saindo dos vasos interlobulares e ramificando-se sobre a superfície da adventícia do canal (Fig 46). Destas arteríolas saem ramos que perfuram a parede do canal para se distribuirem na rede capilar sub-mucosa. O estudo de Weaver foi realizado em ratos nos quais a observação dos canais e dos ilhéus foi facilitada pela atrofia do parênquima exócrino, provocada por uma dieta prolongada, pobre em zinco. Apesar disso, o Autor demonstrou claramente que a estrutura vascular do pâncreas não se altera, apesar da atrofia do tecido exócrino. Complementando estas observações, no nosso estudo, realizado em cães normais, apresentámos imagens semelhantes às de Weaver.

É curioso verificar que também na porção terminal do colédoco encontrámos este plexo venoso, o que leva a pensar na afinidade existente entre estas estruturas e a sua possível função. De resto, também em volta dos canais biliares intra-hepáticos foi descrito um plexo vascular, com componentes arterial e capilar (Kardon, 1980).

Do plexo venoso peri-canalicular saem veias que, de calibre progressivamente maior, vão lançar-se nos colectores venosos interlobulares.

Este tipo de arranjo angioarquitectónico em volta dos canais excretores pancreáticos, verificámo-lo em todo o parênquima pancreático, sem diferenças da área dorsal para a ventral, o que confirma as observações de Fraser (1979 a). As diferenças entre os dois pâncreas estariam, não na estrutura deste plexo peri-canalicular e eixo acino-ductal, mas no conteúdo do sangue que vai banhar os canais, o que condiciona, como já referimos e citando Malaisse-Lagae (1975), diferentes tipos de secreção exócrina nos dois diferentes segmentos pancreáticos: o segmento dorsal, produzindo secreção exócrina rica em água e bicarbonato e o segmento ventral, vertendo no canal de Wirsung um suco pancreático mais concentrado, menos alcalino e, porventura, mais rico em proteínas. Acredita-se que resida neste diferente comportamento da porção ventral do pâncreas a explicação da mais fisiológica resposta à sobrecarga oral de glicose apresentada pelo transplante da metade direita do pâncreas do cão, em oposição à metade esquerda (Motoki, 1984).

O pâncreas, através da sua circulação, contém dois sistemas vasculares portais: um sistema insulo-acinoso, seguido de um segundo sistema ácino-ductal.

5.3 ANATOMO-FISIOLOGIA DO ILHÉU DE LANGERHANS

Os ilhéus de Langerhans são um conjunto de pequenos aglomerados celulares, formados por vários tipos de células, segregando cada uma delas a sua hormona. Pelo menos, quatro diferentes hormonas produzidas pelo pâncreas endócrino, são hoje conhecidas.

A insulina, produzida pela célula ß, é a hormona do consumo e promove a entrada de glicose e de aminoácidos nos tecidos metabolicamente activos. A sua produção e libertação é estimulada pela passagem da glicose pelos ilhéus e pelo seu contacto com as células ß. A hiperglicemia produz libertação de insulina que mantêm uma estreita correlação positiva-negativa com o glucagon, isto é, a insulina deprime a libertação de glucagon nas células α e o glucagon estimula a libertação de insulina, o que faz de um modo indirecto.

O glucagon, produzido pelas células α, estimula a libertação de glicose no fígado, a partir do glicogéneo. A sua libertação é fortemente inibida pela insulina.

A Somatostatina é uma hormona de acção essencialmente inibidora, diminuindo os níveis plasmáticos circulantes de quase todas as hormonas digestivas (Bloom, 1980). Encontra-se praticamente em todo o organismo e é produzida por vários tipos de células, desde células do sistema nervoso central (produtoras de somatostatina como transmissor neuro-endócrino), até aos epitélios digestivos, onde actua de muitas diferentes e variadas formas. A sua função dentro do ilhéu parece ser a de elemento de secreção parácrina, influenciando a produção das células vizinhas (Larsson, 1977, Trimble, 1982, e Grube, 1983).

O polipeptídeo pancreático (PP) é uma hormona cujos efeitos endócrinos são ainda desconhecidos. A sua acção é mediada pelo vago (Munda, 1983).

Do mesmo modo que entre os ilhéus e os ácinos e estes e os canais excretores pancreáticos, se estabelecem relações fisiológicas em que a vascularização desempenha o papel de mediador, também dentro do próprio ilhéu a corrente sanguínea parece ser usada para outras funções, para além daquela para que está "naturalmente destinada", isto é, o transporte e o fornecimento de oxigénio às células. Esta hipótese, levantada pela primeira vez por Unger (1981 a) e Orci (1981), foi questionada por Fujita que pretendia não ser claro o arranjo da microvascularização dentro do ilhéu de Langherans para se poder afirmar, com segurança, que a corrente circulatória irrigaria sucessivamente as diferentes populações celulares que formam os ilhéus. As enormes diferenças de composição celular dos ilhéus verificadas de espécie para espécie, tornaram o problema ainda mais complexo e confuso.

A progressiva acumulação de dados sobre o funcionamento dos ilhéus de Langerhans, sobre os receptores dos diferentes tipos de células, sobre a resposta de cada célula aos vários estímulos e ainda sobre a interacção das células umas sobre as outras (em particular, das células ß sobre as

células α), estimularam a investigação na procura dos mecanismos pelos quais estas interacções se realizam.

Por outro lado, o melhor conhecimento da composição celular dos ilhéus tornou claro que as células não se dispõe ao acaso.

Na maior parte dos ilhéus que observámos e confirmando as descrições de outros autores (Ganong, 1979, Grube, 1983), as células ß, mais numerosas, ocupam uma posição central no ilhéu; em posição mais externa, numa 2ª camada, ou córtex do ilhéu, encontram-se células α ou PP, conforme se trate de ilhéus dorsais ou ventrais. Entre a área mais central e a camada periférica, encontram-se as células δ.

Os progressos registados na compreensão dos mecanismos fisiológicos do ilhéu de Langerhans, juntamente com um melhor conhecimento da sua geografia celular, levaram Fujita a postular a existência de um mecanismo de auto-regulação do ilhéu na produção das suas hormonas. Com o tempo e o avanço da investigação, sobretudo no campo da fisiologia, a auto-regulação intra-insular no funcionamento dos ilhéus de Langerhans tornou-se um facto (Unger 1981 b, Stagner, 1986, Samols, 1988 e Bonner-Weir, 1982). Os mecanismos segundo os quais ela se processa, são contudo menos conhecidos.

Os três mecanismos mais commumente apontados são: os contactos inter-celulares (Orci, 1975), a secreção parácrina de hormonas (Unger, 1977) e a própria corrente circulatória, como Fujita postulou.

Em cortes de pâncreas de ratos observados em microscopia electrónica de transmissão, Orci (1975 b) demonstrou a existência de um sistema de canalículos ligando as células dos ilhéus de Langerhans e aventou a hipótese de que formariam uma rede permitindo às células trocarem informação entre si. Este sistema comunica com o espaço peri-capilar, estabelecendo a ligação com o sangue (Fujita, 1981). Os capilares dos ilhéus de Langerhans, por sua vez, são dotados de muito mais fenestras do que os capilares da área exócrina (Henderson 1980).

A regulação por contactos inter-celulares, embora desempenhe certamente algum papel, não pode deixar de ser limitado, porque só se pode exercer até uma pequena distância dentro do ilhéu, não prevendo que o ilhéu responda como um todo (Bonner-Weir, 1982). Por outro lado, haveria uma mistura de todos os produtos das células, não permitindo uma resposta devidamente seriada e num só sentido, como o ilhéu realmente dá.

A auto-regulação realizada pela secreção parácrina de hormonas insulares foi um mecanismo considerado e ainda hoje investigado. A insulina segregada pelas células ß, em contacto com as células α, inibe a libertação de glucagon; este, em contrapartida, tem a capacidade de estimular as células ß à produção de insulina, mesmo em muito baixas concentrações. Em relação à primeira parte deste mecanismo, não se levantam problemas, uma vez que corresponde à realidade do funcionamento do ilhéu. Já no que diz respeito à segunda parte, se a estimulação das células ß pelo glucagon

fosse feita por acção parácrina, as células ß estariam em presença de quantidades muito elevadas de glucagon e só responderiam se maximamente estimuladas. Na realidade e como se disse, a célula ß responde a níveis muito baixos de glucagon, traduzindo uma total disponibilidade dos seus receptores para aquela hormona.

A regulação intra-insular tem de ter um mecanismo mais preciso, eficaz e com uma direcção bem estabelecida. As células ß e α têm de funcionar em compartimentos separados, embora comunicáveis num só sentido. O único candidato para preencher todos estes quesitos é a regulação do funcionamento insular através da microcirculação (Unger, 1983). Múltiplos autores (Bonner-Weir, 1982, Orci, 1981) tinham já verificado que a corrente do sangue arterial no ilhéu do corpo do pâncreas de Cão se faz, pelo menos nos ilhéus grandes (Jorns, 1988), sempre no sentido de irrigar primeiro as células ß, depois as α e, por fim, as δ, implicando que a insulina libertada vá regular à produção de glucagon e de somatostatina. É o eixo ß → α → δ de Stagner (1986). As células δ seriam as últimas desta cadeia e, eventualmente, a sua acção viria a reflectir-se sobre a actividade do tecido acinoso. A relação insulina-glucagon seria directa e do tipo negativo-positivo; interrompendo o fluxo de insulina, do centro para a periferia do ilhéu, causa intensa libertação de glucagon e de somatostatina. Por sua vez, a supressão do fluxo de glucagon no córtex do ilhéu, origina importante diminuição de saída de somatostatina do ilhéu. A célula δ é a última da cadeia e a sua actividade parece estar na dependência do glucagon.

Se o sentido da corrente sanguínea é do centro (ß) para a periferia (α e δ) do ilhéu, haverá algum mecanismo de "feed-back" que permita que a produção e libertação de insulina seja influenciada. Torna-se aparente que, com este sentido da corrente sanguínea, as células ß nunca estão em contacto com o glucagon e a somatostatina produzidas pelo próprio ilhéu, mantendo pois uma alta sensibilidade aos níveis, mesmo baixos, destas hormonas em circulação. Grube (1983) põe a hipótese que os contactos entre as células δ e as ß sejam um dos suportes anatómicos destes mecanismos de "feed-back".

O sentido da corrente é ß → α → δ e a fronteira ß → α só funciona neste sentido e nunca no inverso (Stagner, 1988). As células ß nunca estão em contacto com o glucagon e, ao pouco que lhes chega pela circulação sistémica, mantêm uma elevada sensibilidade, o que lhes permite reagir de imediato ao glucagon. Como que existe uma barreira entre as células α e as ß (Unger, 1972). O glucagon potencia o efeito libertador de insulina que a glicose tem sobre a célula ß (Trimble, 1982).

O ilhéu de Langerhans é, em si mesmo, um órgão regulador da glicemia (Orci, 1981) e a microcirculação é o mecanismo que lhe permite realizar essa função. Vejamos o seu funcionamento.

Num indivíduo normal, mesmo em situação de repouso, a glicose vai sendo consumida e o seu nível circulante vai baixando, lentamente. Esta hipoglicemia relativa manifesta-se, de imediato, no primeiro sensor da glicose (Unger, 1983), a célula ß, que responde deixando de libertar insulina. O sangue que entrou pela arteríola aferente com esta informação de queda da glicemia, é levado pela orientação da microcirculação para a zona medular (células ß) do ilhéu e aí recebe menos insulina. O sangue vai, logo após, entrar em contacto com as células α e, porque baixou o nível de insulina, a libertação de glucagon deixa de estar bloqueada. O sangue que sai do ilhéu é mais pobre em

insulina e mais rico em glucagon pelo que, ao passar no fígado, causa libertação de glicose a partir do glicogéneo e bloqueia a neoglicogénese. Assim, os valores de glicemia voltam ao normal. Inversamente, se a glicose no sangue que entra no ilhéu sobe, a célula ß liberta insulina, que bloqueia o glucagon e permite que o fígado continue a neoglicogénese, aproveitando a glicose que assim diminui de concentração no sangue (Fig 68). O fígado fixa e metaboliza a glicose (Fig 69) (Duckworth, 1988).

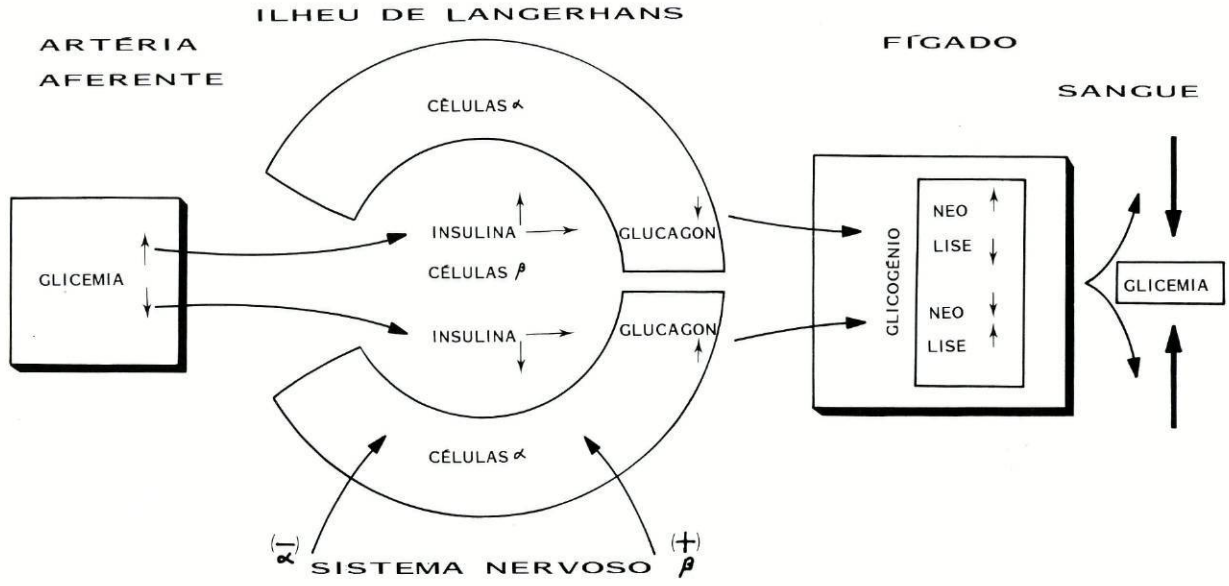


Figura 68. Esquema de funcionamento do ilhéu de Langerhans. Na parte superior do desenho, estão assinalados os três compartimentos envolvidos: o ilhéu de Langerhans, o fígado e o sangue. Quando a glicemia sobe, o sangue que entra no ilhéu pela arteríola aferente, ao abordar as células ß centralmente colocadas, liberta insulina que vai bloquear a libertação de glucagon. O sangue que sai do pâncreas é rico em insulina e pobre em glucagon pelo que a insulina vai promover a entrada de glicose para o hepatócito pela neoglicogénese e bloquear a glicogenólise e os níveis séricos de glicose baixam. O primeiro sensor da glicose, o conjunto das células ß e α, funcionou para corrigir os valores da glicemia. Na "reacção de stress", o sistema nervoso autónomo entra em funcionamento bloqueando por acção α (mediada pela nor-adrenalina) a libertação de insulina e estimulando por acção ß (mediada pela adrenalina) a libertação de glucagon na célula α, oferecendo ao organismo quantidades maciças de glicose.

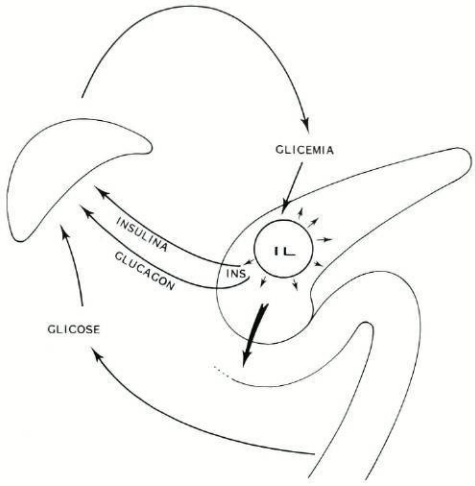


Figura 69. Esquema de funcionamento das relações entre o pâncreas endócrino e o fígado.

Para as pequenas variações dos níveis de glicemia do estado de repouso, este sensor celular que é a célula ß é suficiente, em termos de rapidez e intensidade de resposta. Contudo, em situação de "stress", para o esforço, se o organismo necessita de glicose, rapidamente e em grande quantidade, consome toda a glicose de imediato disponível e os níveis de glicemia baixam muito. Nessa altura, já entrou em funcionamento o segundo sensor da glicose (Unger, 1983), o sistema nervoso simpático, que descarrega a suprarrenal, lançando adrenalina e nor-adrenalina na circulação e estimula directamente o pâncreas (Dunning, 1988), através das múltiplas terminações nervosas que se podem observar em volta dos ilhéus (Bauer, 1988); pelos seus efeitos α, bloqueia a libertação de insulina e pelos efeitos ß, estimula a libertação de glucagon, permitindo assim a mobilização do glicogéneo hepático, como fonte de fornecimento de glicose. A célula α é bloqueada e deixa de travar a libertação de glucagon.

Para complicar ainda mais as questões, verificou-se que a libertação de insulina nos ilhéus não é contínua, mas sim sujeita a um ritmo de pulsatilidade com uma frequência de cerca de 10 minutos. Este fenómeno, já verificado no Homem por Lang, em 1982, tem subjacente a noção de que exista um "pace-maker". Esta pulsatilidade existe, mesmo nos ilhéus isolados (Chou, 1990), o que implica que a pulsatilidade seja gerada pelo próprio ilhéu. Os ilhéus "pulsam", contudo, a ritmos diferentes, sabendo-se já que a inervação pancreática tem o papel de os uniformizar.

No diabético de tipo I, em que as células ß foram destruidas, falta pois o primeiro sensor, o glucagon está sempre alto, a libertar glicose do fígado e a hiperglicemia mantém-se. Quando se lhe administra insulina exógena, o glucagon baixa prontamente, a glicose em excesso é mobilizada e a neoglicogénese estimulada. Quando a glicose baixa até valores normais, a insulina, como ocorre nos não diabéticos, deveria também baixar para deixar o glucagon estabilizar os níveis. Mas, como foi administrada por via sub-cutânea, em *bolus*, continua a passar no sangue que entra pelo ilhéu e banha as células α, mantendo bloqueado o glucagon, sobrevindo então a hipoglicemia. Algumas das mais graves complicações da diabetes resultam das frequentes crises de hipoglicemia que estes doentes fazem, mesmo em estado de repouso. Esta ausência de combinação das acções do glucagon e da insulina desempenha um papel fundamental no mecanismo das complicações na diabetes (Ballinger, 1972).

No diabético em situação de "stress", como a célula ß falta, não é necessário que as catecolaminas a bloqueiem. Assim, porque não há insulina circulante, os níveis de glucagon já estão elevados, produzindo a libertação de glicose no fígado, para dar o substrato energético necessário à resposta do organismo à agressão. O SNC consegue, deste modo, evitar a hipoglicemia.

Ficou pois provado, em termos fisiológicos, que o fluxo sanguíneo se faz da medular para o córtex do ilhéu, e que as hormonas transportadas exercem simultâneamente a função de sensor da glicemia e produtor dos meios necessários à sua correcção, de forma contra-balançada. Falta demonstrar inequivocamente como funciona o substrato anatómico destes mecanismos.

Nas nossas observações, verificámos que, na maior parte do parênquima pancreático, os ilhéus de Langerhans são irrigados por uma ou mais arteríolas aferentes que se dirigem ao seu centro e dão vários ramos que, por sua vez, irradiam para a camada mais superficial do ilhéu. Só numa pequena parte da glândula, no pâncreas ventral, este tipo de divisão das arteríolas aferentes não se verificou: a arteríola aferente, nestes ilhéus, divide-se na sua periferia. É possível que este diferente arranjo da vascularização, a que corresponde uma diferente composição celular, tenha algum significado fisiológico ainda desconhecido. Para Trimble (1982), as diferenças entre os pâncreas ventral e dorsal estariam apenas na influência que exercem sobre o pâncreas exócrino adjacente, mas Gotoh (1989) encontrou diferentes respostas endócrinas em cães pancreatectomizados à esquerda ou à direita; estas diferenças encontradas são ainda mais significativas porque o modelo experimental usado por este Autor não corresponde à divisão entre pâncreas ventral e pâncreas dorsal; na verdade, o "ramo" direito ou duodenal do pâncreas do cão contém uma parte muito grande de pâncreas de tipo dorsal, falseando assim os resultados. Será interessante verificar quais as diferenças entre iguais massas de pâncreas dorsal e ventral nas suas respostas à sobrecarga oral e endovenosa de glicose.

Em resumo, torna-se evidente que a microvascularização dos ilhéus de Langerhans desempenha um papel importante na fisiologia do ilhéu e que é provável que constitua o suporte anatómico do sistema de auto-regulação do ilhéu de Langerhans.

Na análise da literatura a que procedemos, deparámos com uma certa confusão quanto à forma como os ilhéus de Langerhans são vascularizados. A variedade de formas é grande, sendo difícil a sua sistematização. A rede vascular formada no ilhéu é tão complexa, que dificilmente permite a observação do seu interior. Nos mamíferos e particularmente no Homem, durante o desenvolvimento embriológico, os ilhéus de Langerhans de uma mesma área fundem-se uns com os outros dando lugar à formação de ilhéus grandes (Orci, 1975 a). Estes ilhéus aparecem então subdivididos em lóbulos incompletamente separados por septos conjuntivo-vasculares. Cada um destes lóbulos corresponde a um ilhéu em manto, com as células ß no centro e as células α e δ na periferia. Tivémos oportunidade de observar ilhéus em que a divisão central da arteríola aferente se manifesta nestes lóbulos e não no conjunto do ilhéu, complicando substancialmente mais a questão.

Torna-se pois necessária a continuação destes trabalhos para verificar estes dados. Assim, projectamos a realização de cortes seriados de glândulas pancreáticas de várias espécies animais, com e sem injecção de produtos de contraste, para melhor visualizar os vasos; os cortes serão

transcritos em desenho e informatizados de modo a permitir a reconstrução tridimensional dos ilhéus. Presentemente, estudamos a forma de efectuar cortes de moldes de Mercox dos vasos pancreáticos, de forma a podermos estudar, nas superfícies de corte, cada ilhéu seccionado e a forma de distribuição dos seus vasos aferentes. Futuramente, procederemos aos mesmos estudos em pâncreas de animais tornados diabéticos pela acção da estreptozocina, substância tóxica com particular acção sobre as células ß. É possível que a destruição da massa de células ß determine alterações do padrão de microvascularização do ilhéu que será interessante estudar.

5.4 PROBLEMAS ANATÓMICOS NO TRANSPLANTE PANCREÁTICO

Embora a introdução da insulina tenha sido um grande avanço no tratamento da diabetes, cedo se verificou que as complicações da doença não deixavam de se manifestar (Orloff, 1977). A administração de insulina exógena por mais correcta que seja, não impede o desenvolvimento da glomerulopatia diabética que conduz à insuficiência renal; não evita que haja períodos de hipoglicemia, com deficiente nutrição de parênquimas nobres como a retina, causando a cegueira progressiva; não previne as alterações nervosas, particularmente graves nos nervos periféricos, causando perturbações tróficas que, associadas à arteriopatia diabética, acabam por levar à perda de membros ou a alterações de funcionamento esfincterianos com degradação marcada da qualidade de vida dos doentes.

Só o próprio tecido insular pancreático pode corrigir eficazmente a doença metabólica e prevenir estas complicações, pelo que, desde há muitos anos, o transplante pancreático tem vindo a ser experimentado. Com efeito, os primeiros transplantes pancreáticos foram tentados nos anos 20 (Gayet, 1927), em homens e em cães, com inevitável insucesso, por rejeição. Inúmeras tentativas foram realizadas nos anos subsequentes, procurando soluções para os principais problemas: como evitar a trombose venosa, como manter bom aporte arterial e como resolver o problema de anular ou derivar a secreção exócrina. Transplante de órgão total ou apenas de um segmento, colocação orto ou heterotópica, anastomose do canal pancreático ao tubo digestivo ou ao sistema excretor urinário ou a sua laqueação, foram tentativas sucessivamente experimentadas para evitar as múltiplas complicações que entretanto foram surgindo.

O primeiro transplante pancreático em humano foi realizado, em 1966, como transplante segmentar (Kelly, 1967). O transplante do pâncreas total foi usado no final dos anos 60 e início dos 70, mas foi abandonado pela maior parte dos centros por causar muitas complicações, sobretudo relacionadas com a secreção exócrina (Lillehei, 1970, Merkel, 1971, Toledo-Pereyra, 1982). Foi retomado no início da década de 80 (Starzl, 1983) e, actualmente, depois de melhor conhecido, é a forma de transplante de pâncreas mais utilizada.

O transplante segmentar do pâncreas, de execução técnica muito mais fácil, foi tornado possível pela introdução da técnica de obliteração do canal excretor com neoprene (Dubernard, 1978). O neoprene é uma borracha sintética que flocula com variações de pH. O seu pH natural é 12 a 14, pelo que a floculação e endurecimento ocorrem quando em presença do pH de 8-9 do pâncreas; o

endurecimento é acelerado pela injecção de ácido acético. Embora a obliteração do canal excretor tenha permitido uma franca diminuição da morbilidade e da mortalidade associadas às fístulas de secreção exócrina, veio trazer, por outro lado, um outro problema. Após a obliteração, os canais dilatam-se, proliferam e a área acinosa sofre involução e fibrose, sendo substituida por tecido gordo. Durante os primeiros meses, os ilhéus não sofrem alterações, nem há diminuição do aporte de sangue arterial ao pâncreas (Gooszen, 1983); mas, a partir dos 6 meses, a aparente proliferação de canais, resultante da desdiferenciação das células dos ácinos em atrofia (Bockman, 1982 e 1983) e a fibrose fragmentam os ilhéus, separando-se as células (Orloff, 1975). Esta desorganização celular do ilhéu acarreta alterações da micro-arquitectura vascular do próprio ilhéu e à sua volta (Hultquist, 1975), que determinam perturbações da sua capacidade funcional, traduzidas após cerca de dois anos, por uma resposta cada vez mais deficiente à prova de sobrecarga com a glicose e pela ausência de resposta rápida de libertação de insulina (Calne, 1985, Gooszen, 1988). Contudo e apesar desta resposta deficiente do pâncreas endócrino, o grau de controle metabólico obtido é suficiente para manter o doente com valores normais de glicemia (Williamson, 1988).

Por estas razões, muitas outras alternativas para tratamento do canal excretor têm sido tentadas, com resultados controversos: transplante de órgão parcial com derivação exócrina para o intestino (Groth, 1980), para o ureter (Gliedman, 1973), ou para a bexiga (Prieto, 1987, Nghiem, 1987); transplante de órgão total com uma parte do duodeno, em posição sub-cutânea, na virilha, com drenagem externa da secreção exócrina (Dejode, 1962); ou de órgão total com canal excretor anastomosado a uma ansa intestinal em "Y" (Largiader, 1971); ou transplante segmentar com canal excretor não laqueado e drenando livremente para o peritoneu (Kyriakides, 1979); ou ainda transplante segmentar com órgão colocado em posição retroperitoneal com canal laqueado (Kelly, 1967).

Dos cerca de 2500 transplantes pancreáticos realizados até finais de 1990 e notificados ao Registo Internacional de Transplantes de Pâncreas, a grande maioria foi efectuada em doentes diabéticos com insuficiência renal, com transplante renal prévio ou simultâneo. 71 % foram transplantes de órgão total, com ou sem duodeno e, neste último caso, com ou sem uma "pastilha" de parede duodenal envolvente à ampola de Vater. O órgão transplantado é retirado do dador com o tronco celíaco (ou uma "rodela" da aorta à volta da inserção daquele) e um segmento de veia porta. A "rodela" de aorta é anastomosada à artéria ilíaca primitiva e o coto da veia porta seccionada é suturado à veia ilíaca primitiva. A Universidade de Minnesota é o centro que mais transplantes de pâncreas realizou, preferindo o transplante de pâncreas total e reservando o transplante segmentar para os casos de dadores vivos familiares. Usam quase sempre a anastomose à bexiga para a drenagem da secreção exócrina. Esta técnica permite, pelo doseamento regular da amilasúria, e perante a descida dos seus valores, diagnosticar muito precocemente a rejeição, possibilitando a adopção de medidas para a combater.

O transplante de órgão total com drenagem para a bexiga, tem vindo a ser preferido e constitui já a modalidade de transplante mais vezes realizado (Sutherland, 1985, Tydén, 1990, Morel, 1991). As razões desta preferência são:

- Baixa incidência de fístulas;

- Menor taxa de infecção do órgão transplantado;

- Possibilidade de vigilância contínua da rejeição por doseamento continuado da amilasúria (queda de 25 % no valor da amilasúria média, significa rejeição) e pela medição do ph urinário (diminuição de dois graus no ph pode significar rejeição, porque traduz diminuição da excreção pancreática de bicarbonatos) (Prieto, 1987).

- Possibilidade de confirmação da rejeição pela biópsia do pâncreas transplantado através da bexiga, por cistoscopia (Perkins, 1989) ou por via per-cutânea (Allen, 1991).

Quanto às desvantagens deste tipo de transplante, há a enumerar a maior dificuldade técnica e a perda contínua de valências alcalinas que pode levar a acidose metabólica, sobretudo se já houver comprometimento renal, com a respectiva diminuição da capacidade de correcção destes desvios metabólicos (Prieto, 1987).

Os restantes 29 % dos órgãos transplantados até àquela data, são transplantes da metade corporo-caudal do órgão, obtido a partir de dadores-cadavéricos ou de dadores-vivos. Nestes casos, o órgão transplantado depende na sua irrigação arterial, apenas dos ramos arteriais provenientes da artéria esplénica. O escoamento venoso dá-se pelas tributárias pancreáticas para a veia esplénica. A anastomose arterial faz-se entre o topo seccionado da artéria esplénica e a artéria ilíaca primitiva. A anastomose venosa faz-se, ou entre o coto da veia esplénica seccionada ou uma "pastilha" de veia porta e a veia ilíaca primitiva direita. O aproveitamento da parte da veia porta só é naturalmente possível no caso do dador-cadavérico. Nestas condições de transplante parcial, a irrigação arterial do pâncreas dependerá apenas dos ramos que a artéria esplénica dá para esta parte do órgão.

Nos transplantes segmentares de pâncreas, com obliteração do canal excretor, foi demonstrado que a perda de cerca de 75 % da capacidade de resposta em libertação de insulina à estimulação pela glicose, não é devida à desnervação, porque esta produz aumento de libertação de insulina, nem à menor irrigação do órgão transplantado (Sutherland, 1985, Gooszen, 1985, 1988). Essa perda que só se começa a verificar depois do 2º mês e atinge o seu máximo, sem recuperar, pelos 1.5-2 anos, é devida à completa distorsão da arquitectura dos ilhéus de Langerhans e do seu padrão de microvascularização, causados pela fibrose do parênquima exócrino circundante.

A sobrevida média global dos pâncreas transplantados ao fim de 1 ano varia entre 70 a 80 % e a dos indivíduos sujeitos ao transplante, entre 90 a 95 % (Sollinger, 1987).

Até 1985, apenas 26,6 % dos transplantes haviam funcionado, isto é permitiram ao hospedeiro tornar-se insulino-independente, e apenas 20% se mantiveram funcionantes até 1 ano (Sutherland, 1989). Até aos dois anos, o grupo de transplantes da Universidade de Minnesota conseguiu os mesmos 20 % de transplantes a funcionar e, na série de doentes operados depois de 1987, foi já possível obter um número muito razoável de 60 % de enxertos funcionantes ao fim de um ano (pela introdução do triplo esquema de imunosupressão com azatioprin, ciclofosfamida e prednisolona) (Morel, 1991 a). Porém, o problema reside nos resultados depois dos dois primeiros anos; embora

existam já muitos casos de insulino-independência com 5 e até 10 anos, a percentagem de doentes que ficam com enxerto suficientemente funcionante para não precisarem da insulina, não é tão grande que justifique, sem margem para dúvidas, o risco do procedimento cirúrgico que o transplante representa. Esta é a razão pela qual o transplante de pâncreas não foi ainda tão largamente aceite como o de outros órgãos. Os melhores resultados têm sido obtidos com os transplantes simultâneos de rim e pâncreas, nos diabéticos urémicos.

A taxa de necrose do pâncreas transplantado por complicações vasculares é mais elevada nos transplantes segmentares do que nos de órgão total (Du Toit, 1981, Florack, 1983, Corry, 1986). Pelos dados obtidos neste trabalho, e como já tivemos oportunidade de expôr, a vascularização da glândula como causa de necrose do órgão ou do seu mau funcionamento após o transplante, merece um estudo mais aprofundado do aporte sanguíneo extra e intra-glandular. Alguns aspectos do trabalho que apresentámos, podem ser relevantes para um melhor esclarecimento deste problema. Designadamente e como já foi referido, as variações anatómicas das artérias que irrigam o corpo e a cauda do pâncreas, podem originar situações de deficit de vascularização da área da glândula transplantada.

A par e passo com o desenvolvimento das técnicas de transplante de órgão, foi sendo tentado o transplante de ilhéus de Langerhans. Esta técnica foi tornada possível pela descoberta de Moskalewski, em 1965, do papel da colagenase, como capaz de separar os ilhéus do restante tecido pancreático. A técnica de preparação de ilhéus para transplante tem sofrido muitas modificações para permitir a obtenção de uma suspensão o mais pura possível e com muito elevado número de ilhéus viáveis (Lakey, 1991). Embora não exista unanimidade de opiniões, chegou-se ao consenso de que é conveniente utilizar mais do que um pâncreas para obter maior número de ilhéus (Merrell, 1986) e de que a digestão enzimática não pode ser muito prolongada e a preservação dos ilhéus deve fazer-se a uma temperatura entre os 7 e os 10° C (Lakey, 1991). A suspensão de ilhéus deve ser injectada na área do sistema venoso portal e a injecção directa na polpa esplénica, na cápsula renal ou no fígado parece dar melhores resultados. Recentemente, têm vindo a ser desenvolvidos métodos de isolar os ilhéus transplantados do contacto com os linfócitos do hospedeiro de forma a evitar a sua rejeição, uma vez que a ciclosporina não se tem mostrado muito eficaz para evitar a rejeição de ilhéus isolados (Gray, 1986); os ilhéus são assim revestidos por membranas permeáveis que os isolam, permitindo a libertação da insulina (Skolnick, 1990).

Apesar de todos os progressos obtidos, o transplante de ilhéus, no Homem, não tem resultado (Gray, 1986, Weir, 1990). Só em alguns casos esporádicos, foi possível tornar um diabético insulino-independente (Gray, 1986, Skolnick, 1990).

Nos transplantes de ilhéus, as células fixam-se sem que seja assegurada a sua geografia insular normal, pelo que perdem a capacidade de resposta coordenada aos estímulos, nomeadamente, a libertação rápida e intensa de insulina, após a sobrecarga de glicose. A sua vascularização, tomada do tecido hospedeiro, não vai reproduzir a normal distribuição da arteríola aferente e dos seus ramos (Weir, 1990, Hiller, 1991). Apesar disto, consegue-se temporariamente assegurar a normal produção diária de insulina, nos períodos interdigestivos, o que garante um relativo e razoável estado de equilíbrio da diabetes, traduzido numa baixa taxa de hemoglobina glicosilada (Walsh, 1989). Ao fim de alguns meses, a produção de insulina vai diminuindo e a administração exógena de hormona torna-se necessária (Hiller, 1991). Experiências recentes realizadas em primatas e utilisando técnicas

mais aperfeiçoadas de separação dos ilhéus do tecido pancreático exócrino e obtendo maior número de ilhéus, atingiram resultados bastante promissores (Gray, 1990).

A capacidade que o pâncreas tem de libertar grande quantidade de insulina em resposta à ingestão de glicose (resposta à sobrecarga glicémica), é perdida no pâncreas transplantado. No transplante de órgão total, esta degradação da função começa a verificar-se cerca de 1,5 anos depois do transplante e crê-se ser devida à desorganização da microcirculação devida à fibrose do parênquima exócrino envolvente que, entretanto, foi involuindo. A distribuição electiva do sangue arterial às áreas centrais dos ilhéus, com estimulação máxima das células ß e frenação das células α da periferia, é desorganizada e a produção de insulina, apesar de se manter, faz-se de forma contínua e não auto-regulada como se torna necessário, pela forma fraccionada como, durante o dia, ingerimos os nossos alimentos (Bewick, 1983). Estes mesmos fenómenos têm sido invocados para explicar a diabetes que se desenvolve após processos inflamatórios da glândula pancreática [infecções víricas, por exemplo (Eisenbarth, 1986)] que causam destruição de células endócrinas que são substituidas por tecido de fibrose com consequente dano e desorganização do padrão microvascular (Hultquist, 1975, Kivisaari, 1979).

Nos transplantes de ilhéus de Langerhans, a alteração da relação entre os diversos componentes celulares e a total desorganização da microvascularização dos ilhéus - que passa a ser feita a partir dos tecidos vizinhos do órgão hospedeiro - não podem permitir qualquer regulação funcional.

Muito embora os progressos registados ao longo dos anos, o transplante de pâncreas não tem, em geral, o mesmo êxito que têm os de outros órgãos como o rim, o coração e o fígado. Para tal têm sido apontadas várias causas:

- O pâncreas é um órgão muito mais imunogénico, que sofre mais frequentemente rejeição (cerca de 80 % dos doentes têm pelo menos um episódio de rejeição) e que tem menor capacidade de recuperação. Tem sido tentado o transplante de pâncreas fetal, procurando evitar os problemas imunológicos, mas os resultados ainda não são seguros (Tuch, 1991);

- O diagnóstico da rejeição é mais difícil de fazer e, quando é feito, já uma grande parte do órgão está perdida. Contudo, se atempadamente diagnosticada, a rejeição do órgão transplantado pode ser evitada em cerca de 50 % dos casos (Sollinger, 1987);

- Aspectos particulares da sua vascularização (sistema vascular de baixa pressão, grande variabilidade de distribuição territorial das suas artérias e irrigação arterial partilhada com o fígado) causam frequentemente tromboses vasculares, arteriais ou venosas (Du Toit, 1981, Corry, 1986);

- E a drenagem exócrina é causa de muitas complicações pós-operatórias.

Apesar destes contratempos, o transplante simultâneo de pâncreas e de rim nos diabéticos urémicos, que não tenham doença coronária obstrutiva significativa, é o melhor método de tratamento para estes doentes. O pâncreas transplantado, assegurando a normalização do metabolismo glucídico, tem ainda a função de proteger o rim transplantado (Morel, 1991 b).

6. CONCLUSÕES

A irrigação arterial do pâncreas realiza-se a partir de dois sistemas vasculares principais: um com origem no tronco celíaco e seus ramos e outro integrado pelos ramos provenientes da artéria mesentérica superior. O primeiro sistema corresponde ao pâncreas dorsal e o segundo, ao pâncreas ventral. No primeiro, definem-se dois territórios, um da artéria hepática e outro da artéria esplénica. O segundo sistema corresponde ao território da artéria mesentérica superior. Entre os dois sistemas, definimos um território intermédio, correspondente à região do istmo do pâncreas. De modo quase constante, encontra-se uma artéria pancreática a irrigar este território e a que chamámos artéria pancreática ístmica.

O conhecimento detalhado da vascularização do pâncreas adquiriu recentemente um interesse renovado pelos problemas levantados pela colheita múltipla de órgãos para transplante. As variações das artérias hepáticas e pancreáticas têm de ser consideradas para ser possível colher simultâneamente os dois órgãos.

A anatomia das veias pancreáticas e sobretudo dos sistemas venosos que drenam a cabeça do pâncreas não pode ser ignorada por quem faz cirurgia pancreática. A terminação das veias pancreático-duodenais superiores e inferiores na veia porta, deve ser bem conhecida para evitar hemorragias que podem revestir-se de uma certa gravidade.

A drenagem venosa do pâncreas faz-se segundo 3 zonas: uma da veia esplénica, outra da veia pancreático-duodenal superior e a terceira da veia pancreático-duodenal inferior. O sistema da veia esplénica e o das veias pancreático-duodenais superiores pertencem ao pâncreas dorsal; o sistema das veias pancreático-duodenais inferiores pertence ao pâncreas ventral.

O pâncreas endócrino é constituido por ilhéus de Langerhans dos quais identificámos dois tipos: ilhéus dorsais e ilhéus ventrais. No Cão, os ilhéus dorsais são mais numerosos e, em geral, maiores do que os ventrais; ambos os tipos de ilhéus têm o seu núcleo central formado por células ß, mas o córtex periférico é diferente nos ilhéus ventrais e nos dorsais. Estes são mais ricos em células α e os ventrais são mais ricos em células PP. A forma como a arteríola aferente penetra no ilhéu é também diferente dos ilhéus dorsais para os ventrais. Nos primeiros, a arteríola aferente entra no ilhéu até ao seu centro, onde se divide, enquanto que, nos segundos, a arteríola aferente se divide na sua periferia e os ramos resultantes penetram depois no ilhéu. O verdadeiro significado funcional destes dois tipos de ilhéus não é conhecido, mas é possível que representem duas diferentes formas de um mesmo "órgão insular", cujas diferenças funcionais se manifestariam mais na influência que uns e outros ilhéus exercem sobre o tecido exócrino adjacente, do que em diferentes funções endócrinas. Talvez estas sejam apenas realizadas pelos ilhéus dorsais.

O pâncreas não pode mais ser entendido como um órgão contendo dois tecidos diferentes que, por acaso, se encontram juntos. Os ilhéus de Langerhans exercem sobre o parênquima exócrino adjacente uma importante influência, estimulando os ácinos à secreção. Conforme a área do pâncreas que se considere, ventral ou dorsal, o efeito dos ilhéus será diferente, originando uma secreção mais rica em proteínas na área dorsal e mais rica em bicarbonato e água na área ventral. Esta acção dos ilhéus sobre o parênquima exócrino é mediada pela circulação sanguínea que cria um sistema portal, designado por eixo insulo-acinoso. Na espécie animal estudada (Cão), verificámos ainda um segundo sistema portal entre os ilhéus e os ácinos e os canais excretores. É o eixo insulo-ductal que veiculará as hormonas insulares que vão influenciar a secreção das células dos canais excretores. Este eixo portal é exclusivamente venoso.

A estrutura anatómica dos ilhéus de Langerhans, particularmente dos ilhéus dorsais, com o seu núcleo formado por células ß, o córtex periférico essencialmente constituido por células α e as células δ dispondo-se numa delgada camada entre o núcleo e o córtex, demonstra uma riqueza organizativa que não se compadece com a descrição que até há pouco se fazia dos ilhéus. Na verdade, as diferentes células que formam o ilhéu não se encontram dispostas ao acaso, mas antes formando tecidos, camadas de diferentes tipos de células. Não será exagero chamar ao ilhéu um órgão endócrino pancreático. A vascularização do ilhéu desempenha um importante papel na integração funcional dos diferentes tipos de células. A libertação de insulina e de glucagon - as duas hormonas essenciais para um perfeito metabolismo glucídico - está inter-relacionada de tal forma que constituem um sistema auto-regulador positivo-negativo.

Naturalmente que, enquanto órgão, o ilhéu de Langerhans só poderá manter a sua função de produtor de insulina e de glucagon, de modo auto-regulado, se se mantiverem as relações anatómicas entre os diferentes tipos celulares que o constituem. É exactamente o que se não verifica no transplante de ilhéus, que uma vez isolados a partir do pâncreas dador, são injectados em suspensão num órgão do receptor, a partir do qual vai tomar a sua vascularização. A estrutura do ilhéu é alterada na sua nova implantação e o restabelecimento da sua microvascularização não se faz respeitando o arranjo que se encontra no ilhéu intacto, não sendo pois possível que a circulação sanguínea veicule as hormonas, de modo a realizar o mecanismo de auto-regulação. A produção de insulina e de glucagon não é modulada.

Um fenómeno semelhante ocorre no transplante de pâncreas em que os canais excretores foram obstruidos. A fibrose resultante da atrofia do pâncreas exócrino desorganiza a microvascularização do ilhéu, fazendo com que mais rapidamente se degrade a função endócrina do pâncreas transplantado. De modo mais ou menos marcado, mais ou menos rápido, o mesmo acontece nos transplantes de órgão total, com o decorrer dos anos, à medida que o tecido exócrino se vai atrofiando.

7. SUMÁRIO

O pâncreas sempre foi considerado um órgão uno e indivisível, formado por dois tecidos que nele coabitam. Na verdade, considerando a forte influência que o pâncreas endócrino exerce sobre o exócrino, concluimos que os dois tecidos não se encontram juntos por acaso, mas porque formam uma unidade funcional. A vascularização desempenha um papel fundamental na integração funcional do órgão, constituindo um duplo sistema portal, insulo-acinar e insulo-canalicular, que permite ao órgão responder como um todo ao trabalho de digestão, absorção e armazenamento dos glucídeos e da sua disponibilização para as células.

O pâncreas, por outro lado, não é um órgão homogéneo. Nele se reconhecem duas partes diferentes, com origens embriológicas nos dois esboços, ventral e dorsal. Estes dois pâncreas são diferentes na sua vascularização arterial e venosa, na distribuição dos seus canais excretores e no número, dimensões e constituição histológica dos seus ilhéus de Langerhans. O significado exacto destas duas diferentes áreas do pâncreas não é ainda conhecido.

SUMMARY

The pancreas has always been considered a single and non-divisible organ, made up of two co-existing tissues. In fact, considering the strong influence of the endocrine part upon the exocrine, we can conclude that endocrine and exocrine tissues are not together by chance. They form a single function unity. Blood supply plays a fundamental role to this functional integration of the two parts. It is arranged in a double portal system, insulo-acinar and insulo-ductal, that allows the organ to answer as a whole to the digestion, absorption and storage of the glucids, as well as making it enter the cells.

The pancreas, on the other hand, is not an homogenous organ. Two distinct parts can be recognized in it, with embriological origin in the two pancreatic buds, ventral and dorsal. These two pancreas are different in the arterial e venous supply, in the distribution of their excretory ducts and in the number, dimensions and histological constitution of their islets of Langerhans. The exact meaning of these two diferent areas of the pancreas is still unknown.

SOMMAIRE

Le pancréas a été toujours considéré un organ seule et indivisible, formé par deux tissues. En éfect, considérand la forte influence que le pancréas endocrinien éxerce sur l'exocrinien, on arrive à la conclusion que les deux tissues ne sont pas réunis par hasard, mais parce qu'il forment une unité fonctionel. La vascularization joue un role important dans l'intégration fonctionel de l'organ, en établissand un double sistème portal, insulo-acinaire et insulo-canaliculaire, qui permit à l'organ répondre comme un tout au travail de digestion, absorption et émagasinement des glucides et rendant la glucose disponible pour entrer dans les celules.

Le pancréas, dans un autre coté, n'est pas un organ homogène. On peut lui reconnaitre deux diférentes parties, avec des diférentes origines embriologiques dans les ébauches ventral et dorsal. Ces deux pancréas sont diférents dans sa vascularization artériel et veineuse, dans la distribution de ses canaux excréteures et dans le numéro, dimensions et constituition histologique de ses ilots de Langerhans. La vraie signification de ses diférentes parties du pancréas n'est pas encore connue.

BIBLIOGRAFIA

ALI SS. 1981. Microcirculation in the pancreas of the cat. *Acta Anat* **111**:148

ALI SS. 1984. Angioarchitecture of the pancreas of the cat. Light, scanning and transmission electron microscopy. *Cell Tissue Res* **235**:675-682.

ALLEN RDM, Wilson TG, Grierson JM *et al.* 1991. Percutaneous biopsy of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* **51** (6):1213-1216.

ANDO S. 1959. A study of the vascular supply in the pancreas. *Fukuoka Acta Medica* **50** (11):4247-4274.

ANDREASSI G. 1963. Sur la circulation capilaire sanguine du pancréas endocrinien. *C R Ass Anat* **116**:181-185.

AREY. 1974. The pancreas. page 259. *in*: Developmental Anatomy. VIIth Edition. WB Saunders Comp. Philadelfia. London.

AYRES DE SOUSA DM, Alvares L. 1960. Microangiographic study of the vasa vasorum of the thoracic aorta. *Radiology* **75**: 91-97.

BAETENS D, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, *et al.* 1979. Endocrine pancreas: three dimensional reconstruction shows two types of islets of Langerhans. *Science* **206**:1323-1325.

BAIROS VF, Marini-Abreu MM. 1974. Associação de métodos para o estudo da angio, cito e mieloarquitectonia do sistema nervoso. *Rev Ciênc. Med (Lourenço Marques)* **7**(2):365-372.

BALLINGER WF, Lacy PE. 1972. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* **72**:175.

BANTING FG, Best CH. 1922. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* **7**, 251-266.

BAUER GE. 1988. Islets of Langerhans. *in:* Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology. Chapter 24. p 737-749. Edited by Leon Weiss. 6th Ed. Urban and Schwarzenberg. Baltimore. Munich.

BAYLISS WM, Starling EH. 1902. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* **28**,325-353.

BEACHLEY MC, Lankau CA. 1973. Symptomatic adult annular pancreas. *Am J Dig Diseases.* **18**:513-516.

BENCOSME SA e Liepa. 1955. Regional differences of the pancreatic islet. *Endocrinology* **57**:588-93.

BENOIT G, Bensadoun H, Jardin A, *et al.* 1988. Problèmes anatomiques posés par les prélèvements simultanés du foie et du pancréas en vue de transplantation pancréatique totale. *Bull*

Ass Anat **72**;(219).

BLOOM SR, Polak JM. 1980. Glucagonomas, VIPomas and somatostatinomas. *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* **9**(6):285-297.

BLOOM W. 1931. New type of granular cell in islets of Langerhans of man. *Anat Rec* **49**:363-371.

BOCKMAN DE. 1976. Anastomosing tubular arrangement of the exocrine pancreas. *Am J Anat* **147**:113-8.

BOCKMAN DE, Boydston WR, Anderson MC. 1982. Origin of tubular complexes in human chronic pancreatitis. *Am J Surg* **144**:243-249.

BOCKMAN DE, Boydston WR, Parsa I. 1983. Architecture of human pancreas: implications for early changes in pancreatic disease. *Gastroenterology* **85**:55-6.

BODEN G, Sivitz MC, Owen OE, Essa-Koumar N, *et al.* 1975. Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. *Science* **190**:163-5.

BONNEL F, Pujol J, Barthélémy M *et al.* 1982. Topographical relationships of the first part of the duodenum, gastroduodenal artery and bile duct. The results of 36 dissections. *Anat Clin* **4**:289-294.

BONNER-WEIR S, Orci L. 1982. New perspectives on the microvasculature of the islets of Langerhans in the rat. *Diabetes* **31**: 883-889.

BOSSY J. 1959. A propos de la persistance des deux ébauches pancréatiques chez l'adulte. *Arch Anat* **42**: 121-126.

BOTTGER TC, Weber W, Beyer J, *et al.* 1990. Value of tumor localization in patients with insulinoma. *World J Surg* **14**:107-114.

BRELJIE TC, Scharp DW, Sorenson RL. 1989. Three-dimensional imaging of intact isolated islets of Langerhans with confocal microscopy. *Diabetes* **38**:808-814

BRITT LG, Samuels AD, Johnson JW. 1983. *Pancreas divisum*: is it a surgical disease? *Ann Surg* **197**:654-662.

BRUNNER. 1673. Citado por BUSNARDO.

BUNNAG SC, Bunnag S e Warner NE. 1963. Microcirculation in the islets of Langerhans of the mouse. *Anat Rec* **146** :117-23.

BURTIN P, Person B, Boyer J. 1988. Conséquences diagnostiques d'une conexion inhabituelle entre les 2 systèmes canalaires: pancréas *divisum* incomplet. *La Presse Médicale* **17** (29):1491.

BUSNARDO AC *et al. 1983.* History of the Pancreas. *Am J Surg* **146**:539-550.

CADETE-LEITE A. 1973 a. The arteries of the pancreas of the dog. An injection-corrosion and microangiographic study. *Am J Anat* **137**: 151-157.

CADETE-LEITE A. 1973 b. Centrioles and cilia in foetal pancreatic cells of the mouse. *J Submicr Cytol* **5**:147-152.

CADETE-LEITE A. 1988. Efeitos da alcoolização crónica e da abstinência sobre a formação do hipocampo e o cortex pré-limbico do rato adulto. Estudo morfométrico. Tese de Doutoramento. Faculdade de Medicina do Porto.

CALAS F, Martin R, Bouchet Y, *et al.* 1955. Les artères de la tête du pancréas. *Comptes Rendues de l'Association des Anatomistes.* **89**(2);362.

CALHOUN R, Brown KS, Krusch DA, *et al.* 1986. Evaluation of insulin secretion after pancreas autotransplantation by oral or intravenous glucose challenge. *Ann Surg* **204**:585.

CALNE RY, McMaster P, Rolles K *et al.* 1980. Technical observations in segmental pancreas allografting: observations on pancreatic blood flow. *Transplant Proc* **12** (suppl 2);51-7.

CALNE RY, Brons IGM. 1985. Observations on paratopical segmental pancreas grafting with splenic venous drainage. *Transplant Proc* **17**;340.

CARNEIRO D'ALBUQUERQUE LA, Gama-Rodrigues J, Silva AO, Miranda MP e Pinotti HW. 1990. A simplified technique for splenopancreatic disconnection in distal splenorenal shunt. *Surg Gynecol Obstet* **170** (4): 355-357.

CASELLAS D, Dupont M, Jover B. 1982. Scanning electron microscopic study of arterial cushions in rats: a novel application of the corrosion-replication technic. *Anat Rec* **203**: 419-428

CHAMPETIER J, Letoublon C, Durand A. 1978. Bases anatomiques de la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC). *Anatomia Clinica* **1**:189-197.

CHARPY. Citado por ROUVIÈRE.

CHILVERS ER, Thomas NW. 1983. The blood supply of the islets of Langerhans in the Mongolian Gerbil. *J Anat* **136**(2): 339-347.

CHOU HF, Ipp E. 1990. Pulsatile insulin secretion in isolated rat islets. *Diabetes* **39**:112-17.

CHRISTOFFERSON RH, Nilsson BO. 1988. Microvascular corrosion casting with analysis in the scanning electron microscope. *Scanning* **10**;43-63.

CLAUDE BERNARD. 1859. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. T II, 476 p. Baillière. Paris.

CONKLIN C. 1962. Cytogenesis of the human fetal pancreas. *Am J Anat* **111**:181-193.

CONOVER WJ. 1980. Practical non-parametric statistics, 2ª Edição. Wiley, New York.

CORDIER G, Arsac N. 1952. Le canal de Wirsung: quelques précisions sur la topographie et les conexions bilio-pancréatiques. *Journal de Chirurgie* **68**:505-517.

CORRY RJ, Nghiem DD, Schulak JA, *et al.* 1986. Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* **126**:547-555.

CORRY RJ, Wright FH, Smith JL. 1988. Whole organ pancreas transplant. *Transplantation Proceedings.* **20**(3), suppl 3:420-425.

COTTON PB, Kizu M. 1977. Malfusion of dorsal and ventral pancreas: a cause of pancretitis? *Gut* **18**:A400.

COUINAUD C. 1963. Anatomie de l'abdomen. Chapitre VII, p 365-398. Paris.

DAGGETT PR, Kurtz AB, Morris DV, *et al.* 1981. Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Lancet* I: Feb 28, 483.

DEJODE LR, Howard JM. 1962. Studies in pancreaticoduodenal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* **114**:553-558.

DELMAS A. 1939. Les ébauches pancréatiques dorsales et ventrales. Leurs rapports dnas la constitution du pancréas définitif. *Annals Anat Pathol* **16**:253-266.

DI MARINO V, Coppens R, Brunet C, *et al.* 1990. Bases anatomiques des prélèvements d'organes abdominaux en vue de transplantations d'organes. *Bull Assoc Anatom* **74**:5-13.

DRAGANIC V, Dlordjevic L. 1980. Communications between the pancreatic ducts in man. *Folia Morphologica* **28**:315-317.

DU TOIT, Reece-Smith H, McShane P *et al.* 1981. A successful technic of segmental pancreatic autotransplant in the dog. *Transplantation.* **31**:395-6.

DUBERNARD JM, Traeger J, Neyra P *et al.* 1978. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation. Trials in dogs and men. *Surgery* **84**:633-639.

DUBOIS PM, Paulin C, Assan R, *et al.* 1975. Evidence for immunoreactive somatostatin in the endocrine cells of human foetal pancreas. *Nature (London)* **256** (5520):731-732.

DUFOUR M, Rigaud, Cabanie, Gouazé. 1964. Note sur le confluent portal et le mode d'abouchement des veines coronaires stomachique et gastro-colique. Comunication à l'Association des Anatomistes, Paris.

DUCKWORTH WC, Hamel FG, Peavy DE. 1988. Hepatic metabolism of insulin. *Am J Med* **85** (suppl 5A):71-76

DUNNING BE, Taborsky GJ. 1988. Galanin - sympathetic neurotransmiter in endocrine pancreas? *Diabetes* **37**:1157-1162.

EISENBARTH GS. 1986. Type I diabetes meliitus. A chronic autoimmune disease. *New Eng J Med* **314**:1360-1368

EKHOLM R, Edlund Y. 1959. Ultrastructure of the human exocrine pancreas. *J Ultrastructure Research* **2**:453-481.

EKHOLM R, Zelander T, Edlund Y. 1962 a. The ultrastructural organization of the rat exocrine pancreas. I. Acinar cells. *J Ultrastructure Research* **7**:61-72.

EKHOLM R, Zelander T, Edlund Y. 1962 b. The ultrastructural organization of the rat exocrine pancreas. II. Centroacinar cells, intercalary and intralobular ducts. *J Ultrastructure Research* **7**:73-83.

EVRARD. Citado por Couinaud.

FALCONER A, Griffiths J. 1950. The anatomy of the blood vessels in the region of the pancreas. *Br J Surg* **37**:334- 44.

FAZIO C. 1938. Citado por BAIROS.

FERNER H. 1952. Das inselsystem des Menschen. G. Thieme, Stuttgart 1952.

FERREIRA D. 1957. L'ultrastructure des cellules du pancréas endocrine chez l'embryon et le rat nouveau-né. *J Ultrastructure Research* **1**:14-25.

FERREIRA AS. 1957/59. O tronco celíaco - estudo anatómico em 50 cadáveres. *Arq Anat Antropol.* **33**:299.

FLORACK G *et al.* 1983. Technical aspects of segmental pancreatic autotransplant in dogs. *Am J Surg* **146**:565-574.

FORTNER JG. 1984. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla and other related sites. *Ann Surg* **199** :418-425.

FRAKER DL, Norton JA. 1988. Localization and ressection of insulinomas and gastrinomas. *JAMA* **259**:3601-3605.

FRASER PA, Henderson JR. 1979 a. A portal arrangement in the pancreatic microcirculation observed in vivo. *Microvasc Res* **17**:S16.

FRASER PA, Henderson JR. 1979 b. The serial arrangement of endocrine and exocrine capillaries in the rabbit pancreas observed *in vivo*. *J Phys (London)* **292**:4P.

FUJITA T. 1973 a. Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch Histol Jap* **35**(2):16-1-171.

FUJITA T, Murakami T. 1973 b. Microcirculation of monkey pancreas with special reference to the insulo-acinar portal system. A scanning electron microscope study of vascular casts. *Arch Histol JPN* **35**:255-263.

FUJITA T, Kobayashi S, Serizawa Y. 1981. Intercelular canalicule system in pancreatic islet. *Biomed Res* **3**,649-658.

FUJITA T. 1990. Endocrine gut and pancreas: cell, biological and phylogenetic aspects. Comunicação apresentada na Réunion Anuelle de l'Association des Anatomistes. Nancy.

GANONG WF. 1979. Review of Medical Physiology. Chapter 19. p. 280-300. Lange Medical

Publications. Los Altos. California.

GAYET R, Guillaumie M. 1927. La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démonstrée par des transplantation de pancréas. Expériences sur des animaux normaux. *Compt Rend Soc Biol* **97**:1613-14.

GLIEDMAN ML, Gold M, Whittaker GM. 1973. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery* **74**;171-180

GIROD C. 1980. Introduction à l'étude des glandes endocrines. 2ème édition. SIMEP Éditions. Bruxelles.

GOLDFINE ID, WILLIAMS JA. 1983. Receptors for insulin and CCK in the acinar pancreas: relationship to hormone action. *International Review of Cytology.* **85**:1-37.

GOLDSTEIN MB, Davis EA. 1968. The three dimensional architecture of the islets of Langerhans. *Acta Anat* **71**:161-171.

GOOSZEN HG *et al.* 1983. Arterial blood supply of the left lobe of the canine pancreas. II. Electromagnetic flow measurements. *Surgery* **93**(4):549-553.

GOOSZEN HG, van Schilfgaarde R, Frolich M, *et al.* 1985. The efect of duct obliteration and of autotransplantation on the endocrine function of canine pancreatic segments. *Diabetes* **34**:1008.

GOOSZEN HG, Schilfgaarde R, Burg MPM, Pabst WPL, Frolich M, Bosman FT. 1988. Quantitative assessment of longterm changes in insulin secretion after canine duct-obliterated pancreas transplant. *Transplantation* **46**(6):793-799.

GOTOH M, Monden M, Okamura J, *et al.* 1989. Insulin and glucagon secretion after pancreatectomies. Correlation of secretion and hormonal contents of remaining pancreas. *Diabetes* **38**:861-67.

GRAY DWR, Morris PJ. 1986. Prospects for pancreatic islets transplantation. *World J Surg* **10**,410-421.

GRAY DWR. 1990. Islet isolation and transplantation techniques in the primate. *Surg Gynecol & Obstet* **170**;225-232.

Gray's Anatomy. Churchill Livingstone. 37th edition. 1989.

GRÉGOIRE. Citado por TESTUT.

GREIDER MH, Bencosme S, Lechago J. 1970. The human pancreatic cells and their tumors. I. The normal pancreatic islets. *Laboratory Investigation* **22** (4):344-354.

GROTH GC, Lundgren G, Gunnarsson R, *et al.* 1980. Segmental pancreatic transplantation with special reference to the use of ideal exocrine diversion and to the hemodiagnosis of the graft. *Transplant Proc* **12** (suppl 2): 62-67.

GRUBE D, Bohn R. 1983. The microanatomy of the human islets of Langerhans with special reference to somatostatin (D) cells. *Archivum Histologicum Japonicum* **46**(3):327-353.

GRUBE D, Weimann J. 1985. Cellular organization of human pancreatic islets. *Acta Endocrinologica* **106** Suppl 267:45.

GRUBE D, Aunis D, Bader F *et al.* 1986. Chromogranin A (CGA) in the gastro-entero-pancreatic (GEP) endocrine system. I. CGA in the mammalian endocrine pancreas. *Histochemistry* **85**:441.452.

GUNDERSEN HJG. 1977. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary profiles: the edge effect. *J Microsc* **111**:219-223.

HAHN VON DORSCHE H. *et al.* 1988. Phases in the early development of the human islet organ. *Anat Anz Jena* **166**:69-76.

HALLER. Citado por COUINAUD.

HARNESS JK, Geelhoed GW, Thompson NW *et al.* 1981. Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch Surg* **116** :575-580.

HELLERSTROM C, Asplund K. 1966. The types of α-cells in the pancreatic islets of snakes. *Zeitschrift fur Zellforschung* **70**:68-80.

HELLMAN B, Wallgren A, Hellerstrom C. 1962 a. Two types of islet α cells in different parts of the pancreas of the dog. *Nature* **194**(4834):1201-1202.

HELLMAN B, Rothman U, Hellerstrom C. 1962 b. Identification of a specific type of α cell located in the central part of the pancreatic islets of the horse. *General and Comparative Endocrinology* **2**:558-564.

HENDERSON JR. 1969. Why are the islets of Langerhans? *Lancet.* 1969-II; 469-470.

HENDERSON JR, Daniel PM. 1978. Portal circulations and their relationship to countercurrent systems. *Q J Exp Physiol* **63**:355-69.

HENDERSON JR, Daniel PM. 1979. A comparative study of the portal vessels connnecting the endocrine and exocrine pancreas with a discussion of some functional implications. *Q J Exp Physiol* **64**:267-275.

HENDERSON JR, Moss MC. 1980. The ultrastructure of endocrine and exocrine capillaries in the pancreas. *Microvasc Res* 20, 253.

HENDERSON JR, Daniel PM e Fraser PA. 1981. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut* **22**:158-67.

HENDERSON JM. 1985. Distal splenorenal shunt. *Current Modalities in Surgery* n. 10.

HILLER WFA, Klempnauer J, Luck Rainer, *et al.* 1991. Progressive deterioration of endocrine function after intraportal but not kidney subcapsular rat islet transplantation. *Diabetes* **40**:134-40

HOWARD TJ, Passaro E. 1989. Gastrinoma: new medical and surgical approaches. *Surg Clin N Am* **69**(3):667-681.

HOWARD TJ, Stabile BE, Zinner MJ, *et al.* 1990. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* **159**, 258-264.

HOWAT HT, SARLES H. 1979. The exocrine pancreas. WB Saunders Co Ltd. London. Philadelphia. Toronto.

HULTQUIST GT, Olding LB. 1975. Pancreatic islet fibrosis in young infants of diabetic mothers. *Lancet* **II** (7943): 1015-1016.

JAROTZKY AJ. Citado por MALLAISSE-LAGAE, 1975.

JORDAN e Charpy, citado por Rouvière.

JORDAN G. 1989. Pancreatic ressection for pancreatic cancer. *Surg Clin N Am* **69**(3):569-597.

JORNS A, Barklage E, Grube D. 1988. Heterogeneities of the islets in the rabbit pancreas and the problem of "paracrine" regulation of islet cells. *Anat Embryol* **178**:297-307.

KARDON RH, Kessel RG. 1980. Three dimensional organization of the hepatic microcirculation in the rodent as observed by scanning electron microscopy of corrosion casts. *Gastroenterology* **79**:72-81.

KELLY WD, Lillehei RC, Merckel FK. *et al.* 1967. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* **61**:827-37.

KIRK E. 1932. Citado por Falconer, 1950.

KIVISAARI L. 1979. Microvasculature of the human pancreas. *Scand J Gastroenterol* **14**:683-687.

KOBAYASHI K. 1969. Light and electron microscopic studies on the pancreatic acinar and islets cells in xenopus laevis. *The Gunma J Med Sci* **7-8**:60-103.

KÜHNE W e Lea AS. 1882. Beobachitungen über die Absonderung des Pankreas. *Unters Physiol Inst Univ Heidelberg* **2**:448-487 (citado por Wharton, 1932).

KYRIAKIDES GK, Nuttal FZ, Miller J. 1979. Segmental pancreatic transplantation in the pigs. *Surgery* **85**:154-158.

LACY PE. 1962. Electron microscopy of the islets of Langerhans. *Diabetes* **11**:509-513.

LACY PE, Kostianovsky M. 1967. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* **16**;35-39.

LAGUÈSSE E. 1896. Recherches sur l'histogenie du pancréas chez le mouton. *J d'Anat Physiol* **15**:209-255. Citado por YAGINUMA, 1986.

LAIDLAW GF. 1938. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* **14**, 25-139.

LAITIO M, Lev R, Orli D. 1974. The developing human fetal pancreas: an ultrastructural and histochemical study with special reference to exocrine cells. *J Anat* **117**:619-34.

LAKEY JRT, Wang LCH, Rajotte RV. 1991. Optimal temperature in short term hypotermic

preservation of rat pancreas. *Transplantation* **51** (5):977-981.

LAMETSCHWANDTNER A, Lametschwnadtner U, Wieger T. 1984. Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts - technique and applications. *Scan Electron Microsc* I:663-695.

LAMETSCHWANDTNER A, Lametschwnadtner U, Wieger T. 1990. Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts - technique and applications. Updated review. *Scanning Microscopy* **4** (4):889-941.

LANE, 1908. Citado por SHATNEY.

LANG DA, Matthews DR, Burnett M, *et al.* 1982. Pulsatile synchronous basal insulin and glucagon secretion in man. *Diabetes* **31**:22-26.

LANGERHANS P. 1869. Beitrage zur Mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse (thesis, Berlin). Citado por MALAISSE-LAGAE. 1975.

LANKISCH PG, Manthey G, Otto J *et al.* 1982. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent dibetes mellitus. *Digestion* **25**:211-6.

LAPEYRIE. citado por TESTUT.

LARGIADER F, Wegmann W. 1971. Experimental orthotopic transplantation of the pancreas. *Transplant Proc* **3**:497.

LARSSON LI, Hirsch MA, Holst JJ *et al.* 1977. Pancreatic somatostatinoma. Clinical features and physiological implications. *Lancet* I:666-8.

LECHNER GW, Read R. 1966. Agenesis of the dorsal pancreas in an adult presenting with duodenal ileus. *Ann Surg* **163**:311-314

LELLO J, Lello E. 1978. Lello Universal. Dicionário Enciclopédico em 2 volumes. Lello & Irmão. Porto.

LEFÈVRE. Citado por Rouvière.

LIFSON N, Kramlinger KG, Mayrand RR, Lender EJ. 1980. Blood flow of the rabbit pancreas with special reference to the islets of Langerhans. *Gastroenterology* **79**: 466-73.

LIFSON N, Lassa CV. 1981. Note on the blood supply of the ducts of the rabbit pancreas. *Microvasc Res.* **22**:171-6.

LIKE AA. 1967. The ultrastructure of the secretory cells of the islets of Langerhans in man. *Laboratory Investigation* **16**;937-950.

LIKE AA, Orci L. 1972. Embryogenesis of the human pancreatic islands.: a light and electron microscope study. *Diabetes* **21**, suppl2:511-534

LILLEHEI RC, Simmons RL, Najarian JS *et al.* 1970. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann Surg* **172**:405-436.

LIMA C, Coimbra A. 1983. The neuronal population of the marginal zone (Lamina I) of the rat spinal cord. A study based on reconstructions of serially seccioned cells. *Anat Embryol* **167**; 273-288.

LIU HM, Potter E. 1962. Development of the human pancreas. *Arch Pathology* **74**(5):53-66.

LLOYD-JONES W, Mountain JC, Warren KW. 1971. Annular pancreas in the adult. *Ann Surg* **176** (2); 163-170.

LOPEZ-MUNIZ A, Bengoechea E, Roldan MA *et al.* 1988. Nouvelles techniques dans l'observation des voies pancréatiques: colangiopancreatographie retro-duodénale. *Bull Assoc Anat* **72** (219).

MAHER WP. 1988. Microvascular Networks in Tympanic Membrane, Malleus Periosteum, and Annulus Perichondrium of Neonatal Mongrel Dog: A Vasculoanatomic Model for Surgical Considerations. *Am J Anat* **183**: 294-302.

MALAISSE-LAGAE F, Ravazzola M, Robberecht P, Vandermeers A, Malaisse WJ, Orci L. 1975. Exocrine pancreas: evidence for topographic partition of secretory function. *Science* **190**:795-797.

MALAISSE-LAGAE F, Stefan Y, Cox J, *et al.* 1979 a. Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide. *Diabetologia* **17**:361-5.

MALAISSE-LAGAE F, Orci L, Perrelet A. 1979 b. Anatomic and hormonal markers for the ventral primordium in the human pancreas. *N Engl J Med* **300**:436.

MARINI-ABREU MM, Monteiro RAF, Moreno A, Silva WF. 1989. Contribuição para o estudo da vascularização dos ossos chatos. Estudo realizado no rato albino. *Folia Anatomica Universitatis Conimbrigensis* **51**;17-31.

MARINI-ABREU MM, Moreno A. 1990. Novo meio e técnica de diafanização. Comunicação apresentada na Reunião da Sociedade Portuguesa de Cirurgia em Junho de 1990 em Coimbra.

McCUSKEY RS, Chapman TM. 1969. Microscopy of the living pancreas in situ. *Am J Anat* **126**:395-408.

McENTEE G, Leahy A, Cotell D, Dervan P, McGeeney K, Fitzpatrick JM. 1989. Three-dimensional morphological study of the pancreatic microvasculature in caerulein-induced experimental pancreatitis. *Br J Surg* **76**: 835-855.

MELLIÈRE D. 1968. Variations des artères hépatiques et du carrefour pancréatique. *J Chir (Paris)* **95**:5.

MENDES JC. 1973. Alguns aspectos da anatomia das artérias pancreáticas ramos da artéria esplénica. *Arch Anat Antropol (Lisboa)* **36**:299-310.

MERKEL FK, Poticha SM, Nudelman EJ, *et al.* 1971. Pancreas transplantation in man: I. The donor and recipient operation. *Arch Surg* **103**:205-210.

MERRELL R, Kakizaki K e Basadonna G. 1986. The endocrine function of heterotopic islets of Langerhans. *World J Surg* **10**: 770-775.

MICHELS N. 1951. Citado por COUINAUD.

MILLBOURN E. 1959. Caliber and appearance of the pancreatic ducts and relevant clinical problems: a roentgenographic and anatomical study. *Acta Chir Scand* **118**:286-303.

MILLER ME, Christensen GC, Evans HE. 1965. Anatomy of the dog. WB Saunders Co. Philadelphia - London.

MINKOVSKY O, Mering J. 1889. Diabetes Mellitus nach Pankreas extirpation. *Zentralalbl Klin Med* **10**:393.

MOREL P, Brayman KL, Goetz FC *et al.* 1991 a. Long-term metabolic function of pancreas transplants and influence of rejection episodes. *Transplantation* **51** (5):990-1000.

MOREL P, Sutherland DER, Almond PS *et al.* 1991 b. Assessment of renal function in type I diabetic patients after kidney, pancreas, or combined kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* **51**:1184-1189.

MOSKALEVSKI S. 1965. Isolation and culture of the islets of Langerhans of the guinea pig. *Gen Comp Endocrinol* **5**:342.

MOTOKI Y, Gotoh M, Sakane O, *et al.* 1984. Comparison of endocrine function between right and left pancreas autografts in dogs. *Transplant Proc* **16**:773-5.

MUNDA R, Berlatzky Y, Jonung M, *et al.* 1983. Studies on segmental pancreatic autotransplants in dogs. *Arch Surg* **118**:1310.

MURAKAMI T. 1971. Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. *Arch Histol Jap* **32**(5):445-454.

NGHIEM DD, Corry RJ. 1987. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* **153**:405-6.

NICOLL PA. 1971. MCS symposium on "The precapillary sphincter". Introduction. *Microvascular Research* **3**:426-427.

NOMINA ANATOMICA. 1977. 4ª Edição. Aprovada pelo 10º Congresso de Anatomistas. Agosto de 1975, Tokyo. Excerpta Medica. Amsterdam. Oxford.

NONOMURA A, Mizukami Y, Matsubara F *et al.* 1989. Duct-islet cell tumor of the pancreas. A case report with immunohistochemical and electron microscopic findings. *Acta Pathol Jpn.* **39** (5):328-35.

NORTON JA, Cromack DT, Shawker TH *et al.* 1988. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg* **207** (2):160-168.

NUUTINEN P, Kivisaari L, Standertskjold-Nordenstram CG *et al.* 1986. Microangiography of the pancreas in experimental haemorrhagic pancreatitis. *Europ J Radiol* **6**: 187-190.

OATES PS, Morgan RGH. 1984. Cell proliferation in the exocrine pancreas during deve-

lopment. *J Anat* **167**:235-242.

ODGERS PNB. 1930. Some observations on the development of the ventral pancreas in man. *J Anat* **65,** 1-7.

OGROWSKY D, Fawcett J, Althoff J, Wilson RB, Pour P. 1980. Structure of pancreas in syrian hamsters: scanning electron microscope observations. *Acta Anat* **107**:121-128.

OHTANI O. 1983 a. Microcirculation of the pancreas: a correlative study of intravital microscopy with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. *Archivum Histologicum Japonicum* **46** (3):315-325.

OHTANI O, Kikuta A, Ohtsuka A, *et al.* 1983 b. Microvasculature as studied by the microvascular corrosion casting/scanning electron microscope method. I. Endocrine and digestive system. *Archivum Histologicum Japonicum* **46**:1-42.

OHTANI O. 1984. Review of scanning electron and light microscopic methods in microcirculation research and their application in pancreatic studies. *Scanning Electron Microscopy* **II**, 653-661.

OHTANI O, Ushiki T, Kanazawa H, Fujita T. 1986. Microcirculation of the pancreas in the rat and rabbit with special refference to the insulo-acinar portal system and emissary vein of the islet. *Arch Histol Jpn* **49**:45-60.

OHTANI O, Taguchi T, Murakami T. 1990. Microvascularization of the extraparietal glands of the alimentary tract. *in:* Ultrastructure of the extraparietal glands of the digestive tract. Ed Riva A and Motta PM. Kluwer Academic Publishers.

OPIE EL. 1903. The anatomy of the pancreas. *Bull Johns Hopkins Hosp* **14**:229232. Citado por BRITT.

O'RAHILLY R, Muller F. 1978. A model of the pancreas to ilustrate its development. *Acta Anat* **100**:380-385.

ORCI L, Unger RH. 1975 a. Functional subdivision of islets of Langerhans and the possible role of D-cells. *Lancet* **II**:1243.

ORCI L, Mallaisse-Lagae, Ravazolla M, *et al.* 1975 b. A morphological basis for intercellular comunication between A and B-cells in the endocrine pancreas. *J Clin Invest* **56**:1066.

ORCI L. Banting Lecture 1981. Macro and micro-domains in the endocrine pancreas. *Diabetes.* **31**,538-565.

ORLOFF MJ, Lee S, Charters AC *et al.* 1975. Long term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus. *Ann Surg* **182**(3):198-206.

ORLOFF MJ. 1977. *in* Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. p 1154. WB Saunders. 11th Philadelphia/London/Toronto.

PATTEN BM. 1948. Human Embriology. p 479. The Blakiston Company, Inc - Toronto.

PEARSE AGE, Polak JM, Bussolati G. 1972. The neural crest origin of gastrointestinal and pancreatic endocrine polypetide cells and their distinction by sequential immunofluorescence. *Folia Histochem Cytochem* **10**(2):115-120.

PERKINS JD, Engen DE, Munn SR *et al.* 1989. The value of cystoscopically directed biopsy in human pancreaticoduodenal transplantation. *Clin Transplant* **3**:306.

PICTET RL, Rall LB, Phelps P, Rutter WJ. 1976. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science* **191**(4223):191-192.

PICKWORTH FA. 1934. Citado MARINI-ABREU 1971.

PINCUS IJ. 1974. Anomalies of the pancreas. *in* BOCKHUS HL. Gastroenterology. 3^{d} Edition - 1974. 3^{d} Volume, chapter 133. WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto.

POLANCO GB, Stern R, Polanco E. 1966. Congestive pseudolobulation of the pancreas. *Arch Path* **81**:558-562

PRIETO M, Sutherland DER, Goetz FC, *et al.* 1987. Pancreas transplant results according to the technique of duct management: bladder versus enteric drainage. *Surgery* **102**:680-691.

RAHIER J, Wallon J, Gepts W e Haot J. 1979. Localization of pancreatic polypeptide cells in a limited lobe of the human neonate pancreas: remnant of ventral primordium. *Cell Tissue Res* **200**:359-66.

RALL CB, *et al.* 1973. Early differentiation of glucagonproducing cells in embryonic pancreas. A possible developmental role for glucagon. *Proc Natl Acad Sci USA* **70**(12 part 1): 3478-3482.

RAUSIS C, Choudhury A, Ogata Y. 1970. Influence of pancreatic duct anastomosis on function of autotransplanted canine pancreatic segments. *J Surg Res* **10**:551-7.

RENAUT. 1897. Citado por GIROD, 1980.

REYNOLDS ES. 1963. The use of lead citrate at high ph as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biology* **17**:208.

RHODIN JAG. 1967. The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *J Ultrastruc Res* **18**: 181183.

RHODIN JAG. 1973. Dimensions and Geometry of the microcirculation: introductory remarks. *Microvascular Research* **5**:313-315.

RIO BRANCO P. 1912. Essai sur l'anatomie et la médecine opératoire du tronc coeliaque et de ses branches, de l'artère hépatique en particulier. Paris. Steinheil. Citado por TESTUT.

ROUVIÈRE. 1978. Anatomie Humaine. Descriptive, topographique et fonctionelle. Masson. 11ème édition. Tome II. p 460.

SAITO A, Williams JA e Kanno T. 1980. Potentiation of cholecystokinin-induced exocrine secretion by both exogenous and endogenous insulin in isolated and perfused rat pancreata. *J Clin*

Invest **65**:777-87.

SALEMA R. 1969. Amido - Estudo ultraestrutural da sua biogénese em plantas superiores. *Broteria (C.N.)* **38**:1-111.

SAMOLS E, Stagner JI. 1988. Intra-islet regulation. *Am J Med* **85**: 31-35.

SAPIN MR, Vdovin VF. 1981. Anatomy of the islets of the pancreas in association with their vascularization. *Fol Morphol (Praha)* **29**:100-103.

SCHILFGAARD R, Gooszen HG *et al.* 1983. Arterial blood supply of the left lobe of the canine pancreas. I. Anatomic variations relevant to segmental transplantation. *Surgery* **93**(4): 545-548.

SCHILLER WR, Anderson MC. 1975. Microcirculation of the normal and inflamed canine pancreas. *Ann Surg* **181**:466-70.

SCHRAUFNAGEL DE. 1987. Microvascular corrosion cast of the lung. A state-of-the-art review. *Scanning Microscopy* **1**:1733-1747.

SHATNEY C, Grage TB. 1974. Diagnostic and surgical aspects of insulinoma. A review of 27 cases. *Am J Surg* **127**: 174-184.

SHERMETA DW, Mendelsohn D, Haller JA. 1980. Hiperinsulinemic hypoglycemia of the neonate associated with persistent fetal histology and function of the pancreas. *Ann Surg* **191**, 182-187.

SHOKOUH-AMIRI MH, Rahimi-Saber S, Andersen HO. 1989. Segmental pancreatic auto-transplantation in the pig. *Transplantation* **47**(1):42-44.

SILVA MT. Santos Mota JM, Melo JVC, *et al.* 1971. Uranyl salts as fixatives for electron microscopy: study of the membrane ultrastructure and phospholipid loss in bacili. *Biochimica et Biophysica Acta* **233**:513-520.

SIMIONESCU A. 1984. *in* Gray's Anatomy. Churchill Livingstone. 37th edition. P. 683. 1989.

SITGES-SERRA A, Badosa F. 1985. The anterior approach to control the splenic vessels in distal pancreatectomy. *Surg Gynecol Obstet* **161**:183-184.

SKOLNICK A. 1990. Advances in islet cell transplantation: is science closer to a diabetes cure? *JAMA* **264**:427-8

SOLLINGER HW, Stratta RJ, Kalayoglu M, *et al.* 1987. Pancreas transplantation with pancreaticocystostomy and quadruple immunosuppression. *Surgery* **102**:674-679.

SPALTEHOLZ WS. 1914. Über das Durchsichtigmachen von Menschlichen und Tierchen Preparaten und seine Theoretischen Bedingungen, 2nd ed. S. Hertzel, Leipzig. (Citado por MAHER WP. 1988).

STABILE BE, Morrow DJ, Passaro E. 1984. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* **147**:25-31.

STAGNER JI, Samols E. 1986. Retrograde perfusion as a model for testing the relative effects of glucose versus insulin in A-cell. *J Clin Invest.* **77**: 1034-37.

STAGNER JI, Samols E, Bonner-Weir S. 1988. ß → α → δ pancreatic islet cellular perfusion in dogs. *Diabetes* **37**:1715-21.

STAGNER JI, Samols E. 1991. Impaired ß-cell function after hemipancreatectomy. *Diabetes* **40**:suppl 1. 14th International Diabetes Federation Meeting.

STARZL TE, Iwatsuki S, Shaw BW, *et al.* 1984. Pancreatico-duodenal transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet* **159**:265.

SUTHERLAND DER, Goetz FC, Kendall DM *et al.* 1985. One institution experience with pancreas transplantation. *West J Med* **143**:838.

SUTHERLAND DER, Kendall D, Goetz FC. 1986. Pancreas transplantation. *Surg Cli N Am* **66**:557-582.

SUTHERLAND DER, Dunn D, Goetz FC, *et al.* 1989. A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* **210**:274-288.

SUZUKI T, Kitagawa S. 1974. Role of splenic arteriography in evaluation of malignant tumors in the body of the pancreas. *Surg Gynec Obstet* **139**:509-513.

SUZUKI T *et al.* 1975. Appraisal of arteriography for assessment of operability in periampullary cancer. *Ann Surg* **182** (1): 66-67.

TESTUT L. 1891. Traité d'Anatomie Humaine. Tomo I. Octave Doin, Èditeurs - Paris.

THE TL. 1979. Relationship between the structural arrangement of the sphincter of Oddi and the patency/non patency of the pancreatic duct of Santorini at the papilla minor. *Anat Rec* **193**:702-703.

THEILE. Citado por TESTUT.

THIEL A. 1954. Untersunchungen uber das Gefas-system des pankreaslappchens bei verchiedenen saugern mit bsonderer berucksichtigung der kapillarknauel der langerhansschen inseln. *Z Zellforsch* **39**:339-372 (citado por WHARTON, 1932).

THOMFORD NR, Chandnani PC, Taha Assad, *et al.* 1986. Anatomic characteristics of the pancreatic arteries. Radiologic observations and their clinical significance. *Am J Surg* **151**:690-693.

TOLEDO-PEREYRA LH, Mittal VK. 1982. Segmental pancreatic transplantation. *Arch Surg* **117**: 505-508.

TREDE D, Schwall G. 1988. The complications of pancreatectomy. *Ann Surg* **207**:39-47.

TRIMBLE ER, Halban PA, Wollheim CB, Renold AE. 1982. Functional differences between rat islets of ventral and dorsal pancreatic origin. *J Clin Invest* **69**: 405-13

TUCH BE, Monk RS. 1991. Regulation of blood glucose to normal levels by human fetal

pancreatic xenografts. *Transplantation.* **51** (6):1156-1160.

TYDÉN G, Lundgren G, Ost L, *et al.* 1986. Progress in segmental pancreatic transplantation. *World J Surg* **10**:404-409.

TYDÉN G. 1990. Pancreas transplantation. *Current Opinion in Immunology* **2**:842-846.

UNGER RH, Eisentrant AM. 1969. Entero-insular axis. *Arch Int Med* **123**:261-6.

UNGER RH, Madison LL, Muller WA. 1972. Abnormal A-cell function in diabetics. *Diabetes* **21**:301-07.

UNGER RH, Orci L. 1977. Possible roles of the pancreatic D-cell in the normal and diabetic states. *Diabetes* **26**:241-244.

UNGER RH, Orci L. 1981 a. Glucagon and the A-cell. Physiology and pathology. First part. *New Engl J Med* **304**: 1518-1524.

UNGER RH, Orci L. 1981 b. Glucagon and the A-cell. Physiology and pathology. Second part. *New Engl J Med* **304**: 1575-1580.

UNGER RH. 1983. Insulin-glucagon relationships in the defense against hypoglycemia. *Diabetes* **32**, 575-583.

VALENTINE. 1967. Citado por SALEMA.

VANDAMME JP, Van der Schueren G, Bonte J. 1968. Vascularization du pancréas: proposition de nomenclature PNA et angioarchitecture des ilots. *C R Ass Anat* **139**:1184-1192

VERGOZ. Citado por Rouvière.

ZELANDER T, Ekholm R, Edlund Y. 1962. The ultrastructure organization of the rat exocrine pancreas. III. Intralobular vessels and nerves. *J Ultrastructure Research.* **7**;84-101.

WALSH TN, Fitzpatrick JM, Alderson D *et al.* 1989. Diurnal insulin and glucose profiles following transplantation of fresh and cryopreserved canine pancreatic islets. *Br J Surg* **76**:1287-1290.

WALTMAN AC, Patrick RL, Athanasoulis CA, *et al.* 1986. Massive arterial hemorrhage in patients with pancreatitis. Complementary roles of surgery and transcatheter occlusive techniques. *Arch Surg* **121**:439-433.

WARSHAW AL, Richter JM, Schapiro RH. 1983. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum. *Ann Surg* **198**:443-452.

WEAVER FC. 1988. Ductal vasculature in the atrophic pancreas: evidence for autonomous ductal angioarchitecture. *Pancreas* **3**(6):688-699.

WEAVER FC. 1989 a. Progressive changes in pancreatic vasculature accompanying copper deficiency-induced glandular atrophy. *Int J Pancreat* **4**:175-186.

WEAVER FC e Sorenson RL. 1989 b. Islet Vasculature in Atrophic Pancreas: Evidence for Coexisting Parallel and Serial (Insuloacinar) Angioarchitecture. *Pancreas* **4** (1):10-22.

WEIBEL ER. 1979. Steriological methods. Vol. 1. Practical methods for biological morphometry. Academic Press. London, New York, Toronto, Sydney, San Fmacisco.

WEIR GC, Bonner-Weir S, Leahy JL. 1990. Islet mass and function in diabetes and transplantation. *Diabetes* **39**: 401-5

WHARTON GK. 1932. The blood supply of the pancreas, with special refference to that of the islands of Langerhans. *Anat Rec* **53**:55-81.

WIEDEMAN MP, Tuma RF e Mayrovitz HN. 1976. Defining the precapillary sphincter. *Microvasc Res* **12**:71-75.

WILLIAMS JA, Goldfine ID. 1985. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* **34**:980-986

WILLIAMSON P, Deane SA, Ekberg H, *et al.* 1988. Long-term canine duct occluded segmental pancreatic autografts: endocrine function. *Pancreas* **3**(6):646-652.

YAGINUMA N, Takahashi T, Saito K, Kyoguku M. 1986. The microvasculature of the human pancreas and its relation to Langerhans islets and lobules. *Path Res Pract* **181**:77-84.

AGRADECIMENTOS

aos Sr[s] Agostinho Correia, Pinho Valente, Joaquim Duarte, Costa e Silva, Adão Silva e Joaquim Ribeiro pelos trabalhos de injecção de centenas de pâncreas cadavéricos. ao Sr António Moreno pela orientação em técnicas anatómicas; à D Ermelinda Neves, pela ajuda no trabalho de dactilografia;

ao Dr Alexandre Moreira, Assistente Hospitalar de Cirurgia Vascular no Hospital Geral de Santo António, pela cedência das arteriografias que usamos neste estudo;

ao Sr Professor Pinto da Costa, pela disponibilidade do Instituto de Medicina Legal para a prossecução do estudo de anatomia macroscópica; a todo o pessoal do Instituto;

ao Dr Sollari Allegro do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Santo António pela cedência das CPRE[s] utilizadas;

ao Professor Almeida Pinto, Director do Serviço de Neuroradiologia do Hospital Geral de Santo António, pelo apoio prestado radiografando as peças injectadas com o micropaque;

ao Dr Pereira Guedes, Director do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António, pela cedência de material de biópsia e de peças de exérese cirúrgica e pela preciosa ajuda prestada na preparação de material para estudo de imunocitoquímica e, em especial, às suas técnicas Sr[as] Filomena e Maria Helena pelo auxílio prestado;

ao Sr Emanuel Monteiro pela sua paciência em ensinar-me o manuseio do microscópio electrónico e por toda a colaboração que me deu neste aspecto do trabalho; do mesmo modo, ao Sr Costa e Silva, pela ajuda nos trabalhos de microscopia electrónica;

ao Professor Teixeira da Silva pelo auxílio nas técnicas de microscopia electrónica; ao Centro de Citologia Experimental, aos seus responsáveis (Prof.[s] Teixeira da Silva e Salema) e aos seus técnicos, pelo apoio técnico e científico;

ao Professor Artur Águas pelo apoio científico, pelo encorajamento e pela orientação nas técnicas de imunocitoquímica;

aos Sr[s] Alfredo Ribeiro, Manuel Soares e restante pessoal da Cirurgia Experimental do ICBAS por toda a colaboração prestada na realização do trabalho experimental em animais;

ao Dr Pedro Roquete pelas preparações de histologia;

ao Professor Rogério Monteiro do Laboratório de Histologia do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" e à Sr[a] Vanda pelo auxílio nas técnicas de histologia;

ao Dr Mário Caetano Pereira pelos fragmentos de pâncreas humanos de dadores;

aos Dr[s] José Fortunato Vieira e Rui Almeida pela ajuda prestada, enquanto estudantes, na dissecção de pâncreas cadavérico;

ao Dr Mário Freitas pela ajuda prestada na injecção de pâncreas humanos;

ao Engenheiro Carlos Sá e ao Centro de Estudo de Resistência de Materiais da Universidade do Porto pela colaboração prestada nos estudos de microscopia electrónica de scanning;

à D. Maria do Carmo Coutinho pela ajuda prestada na pesquiza bibliográfica;

à Drª Fátima Borges pela assistência oferecida na procura de referências bibliográficas, em Londres;

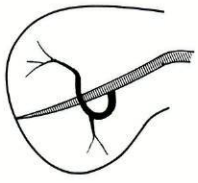
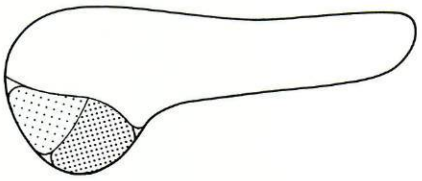
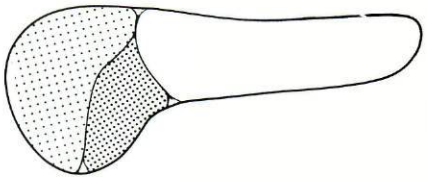
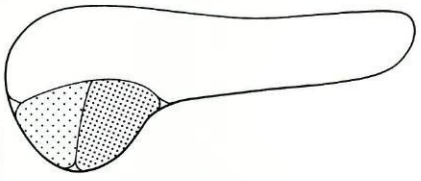
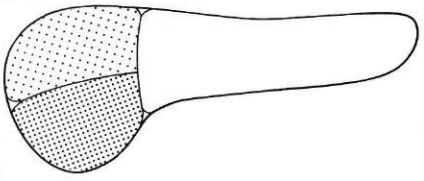
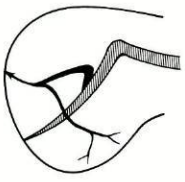
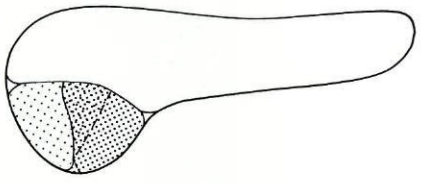
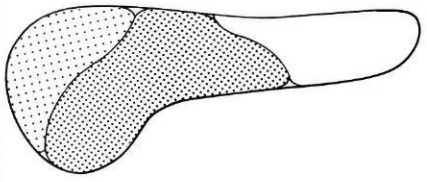
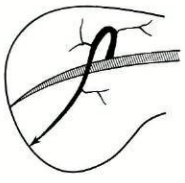
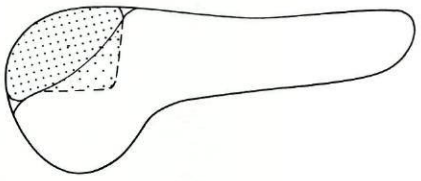
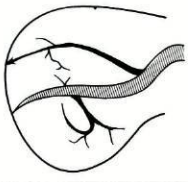
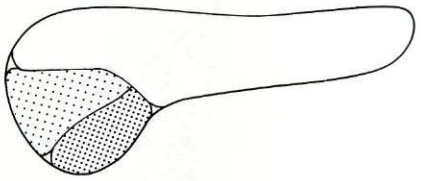
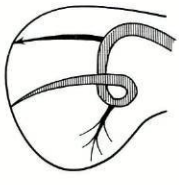
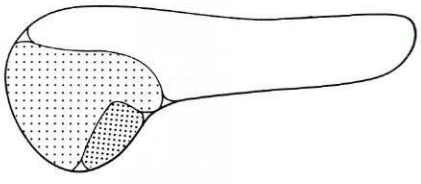
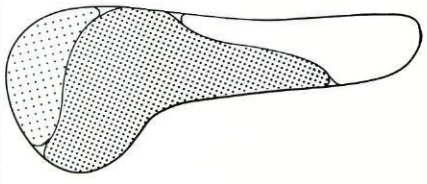
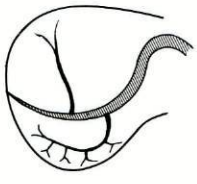
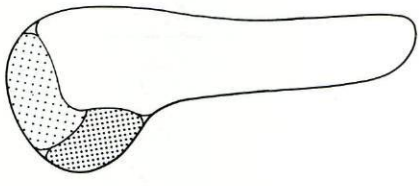
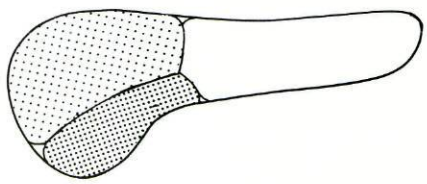
ao Sr Joaquim Duarte pelos trabalhos de desenho; ao Sr José Aurélio Pereira pela realização da maior parte do trabalho fotográfico; ao Dr Abel Roldão pelo trabalho fotográfico, da 1ª fase do trabalho;

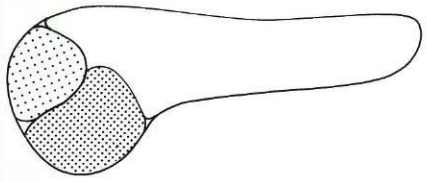
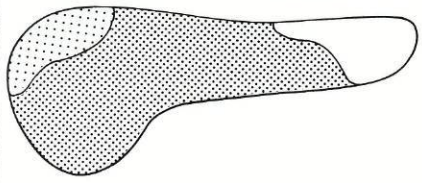
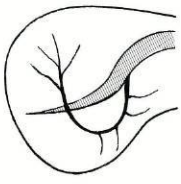
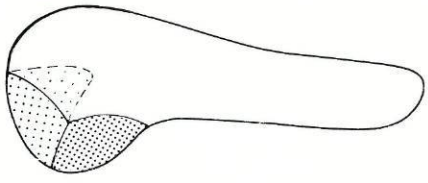
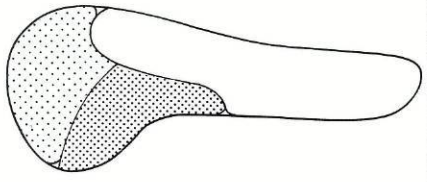
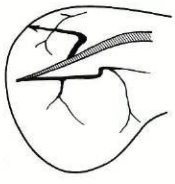
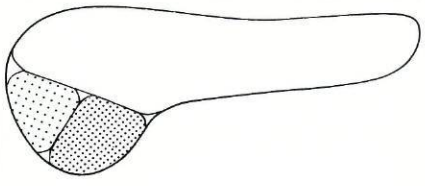
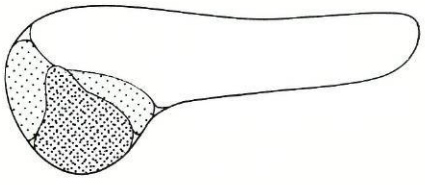
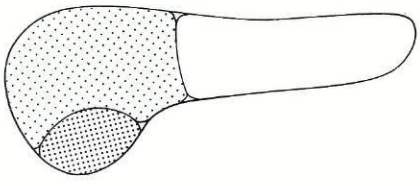
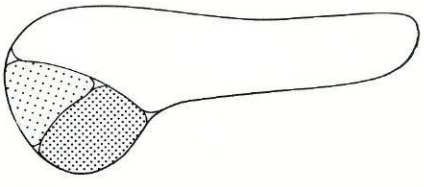
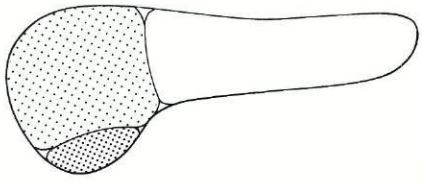
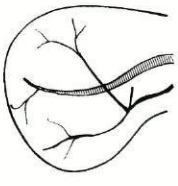
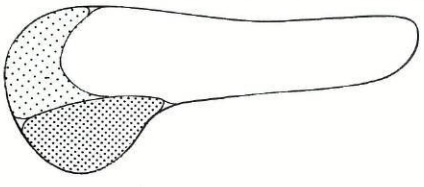
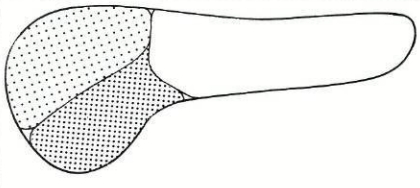
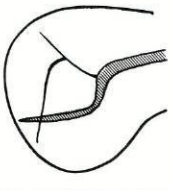
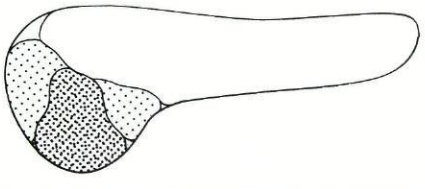
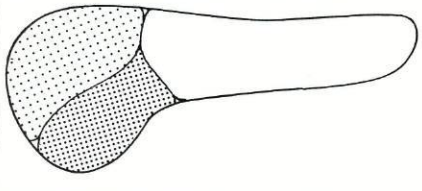
ao Dr Manuel Simas Santos pela ajuda na revisão do texto;

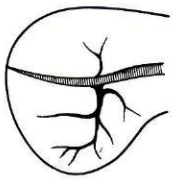
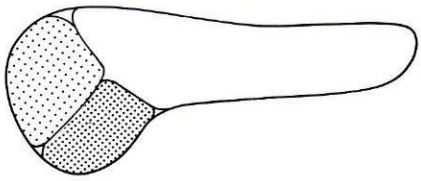
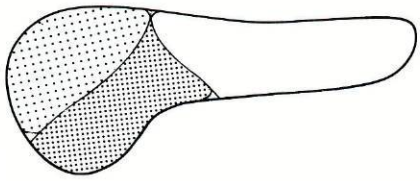
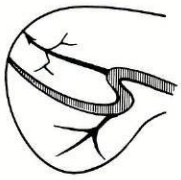
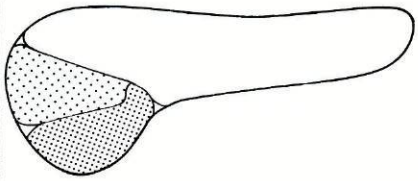
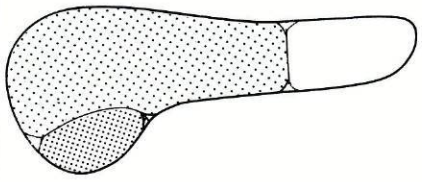
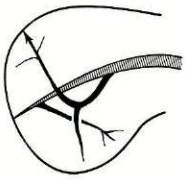
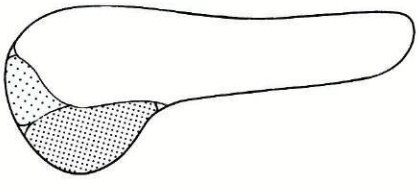
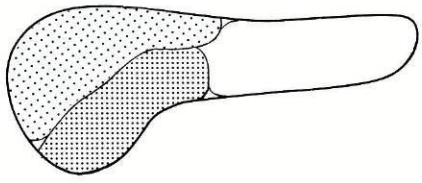
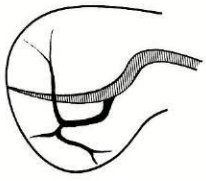
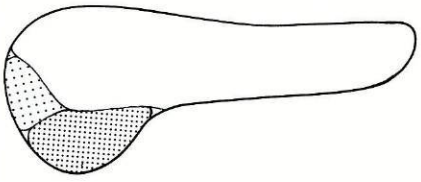
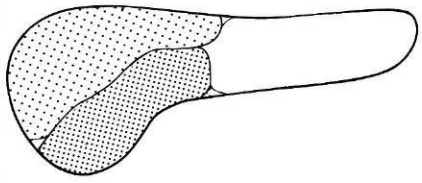
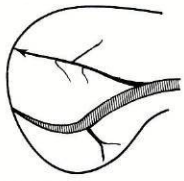
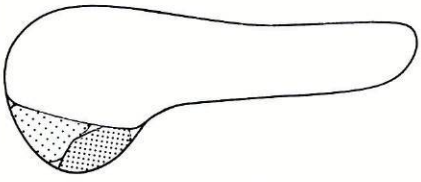
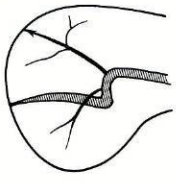
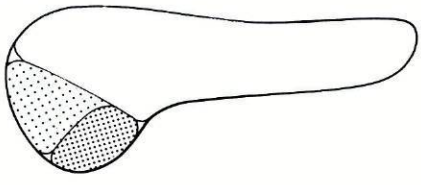
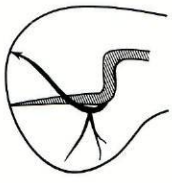
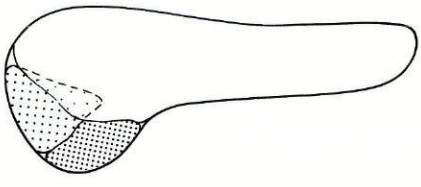
ao Sr Anselmo Carraça pela colaboração oferecida na realização dos gráficos.

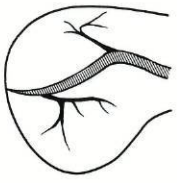
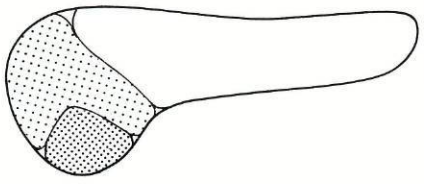
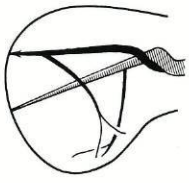
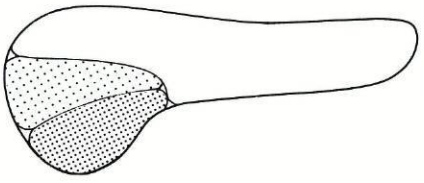
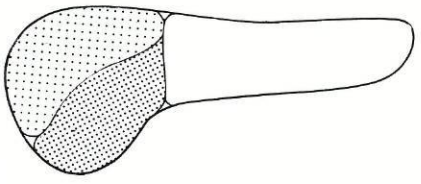
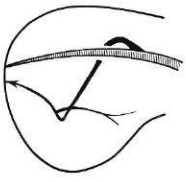
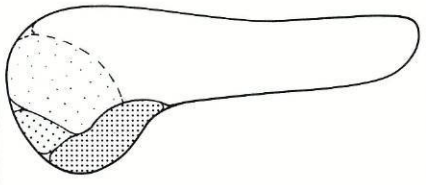
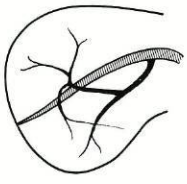
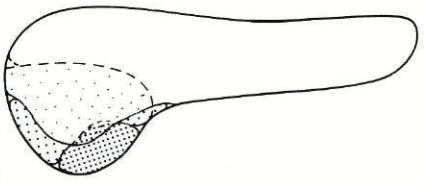
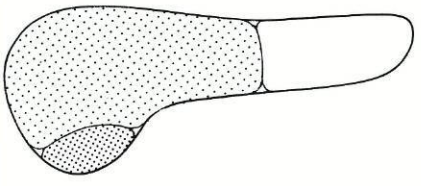
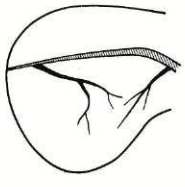
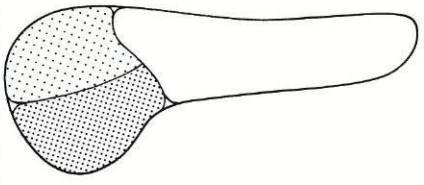
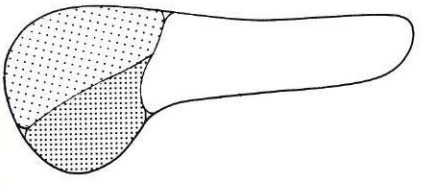
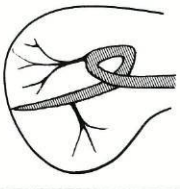
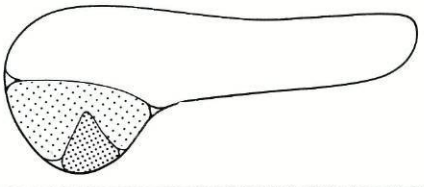
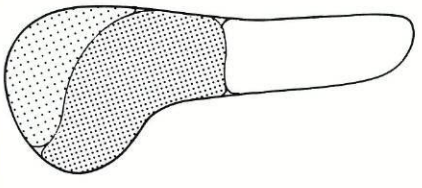
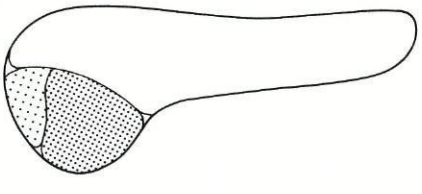
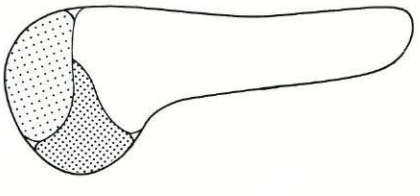
A todos o meu muito obrigado

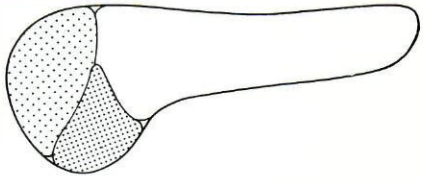
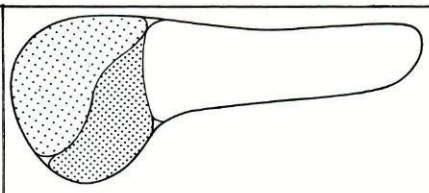
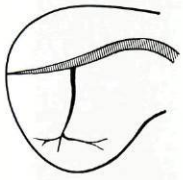
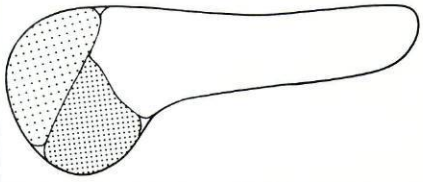
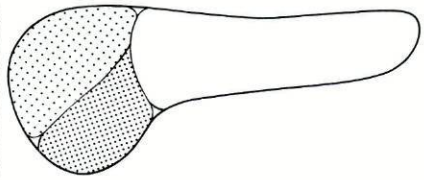
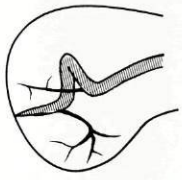
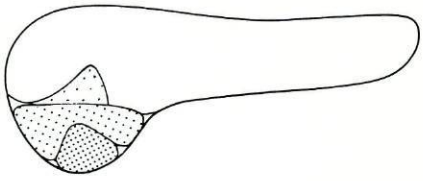
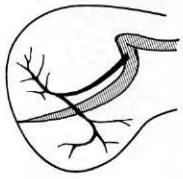
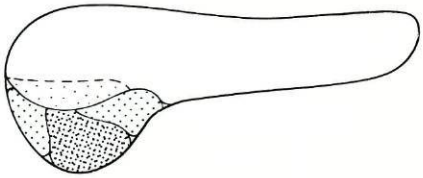
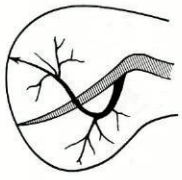
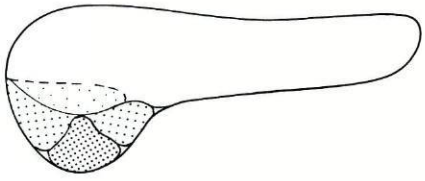
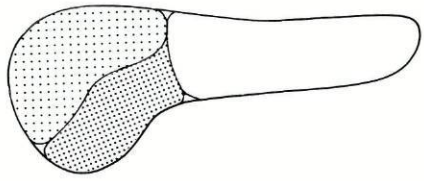
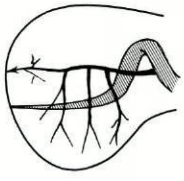
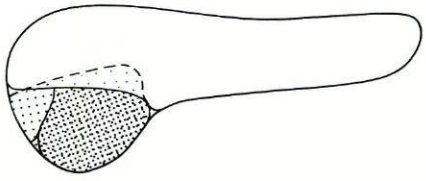
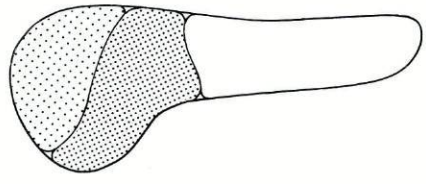
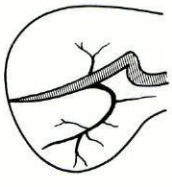
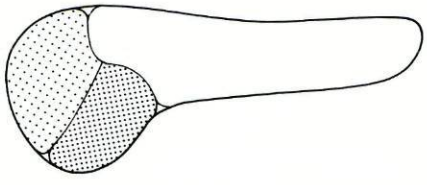
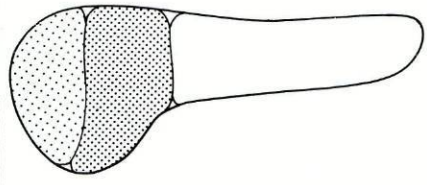
ANEXO

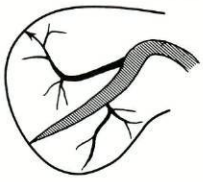
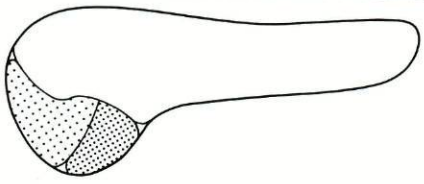
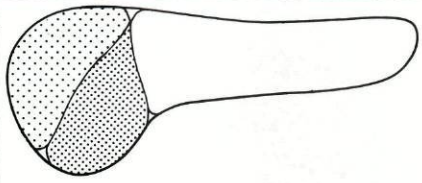
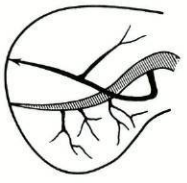
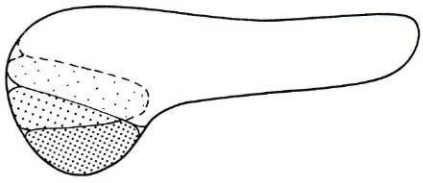
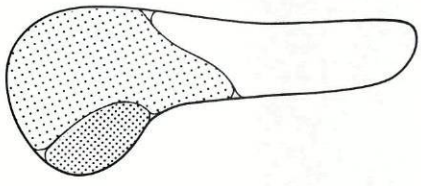
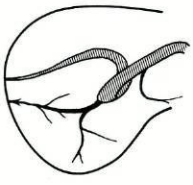
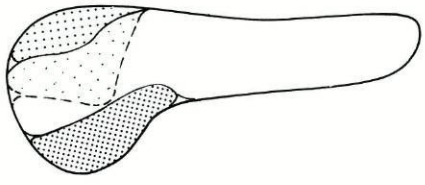
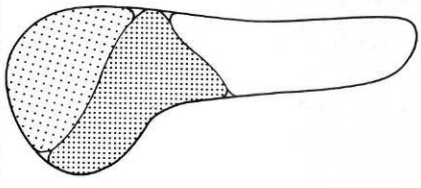
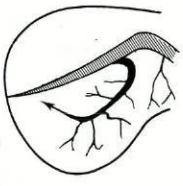
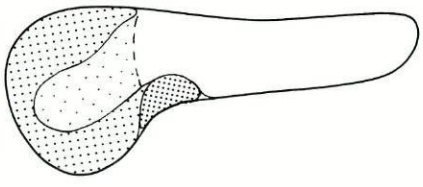
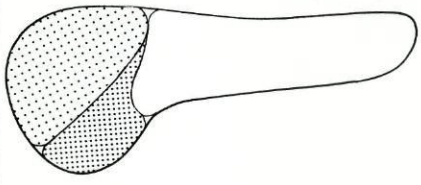
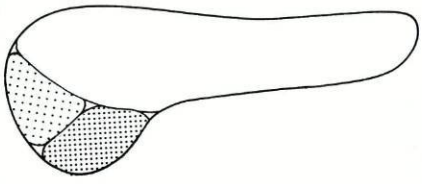
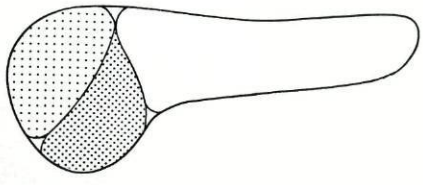
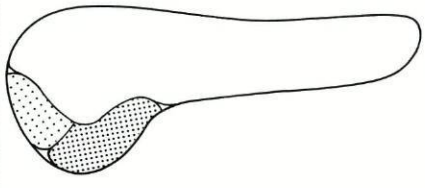
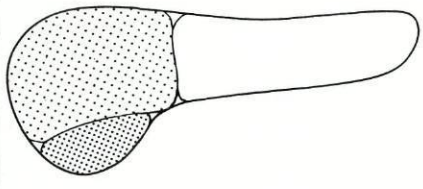
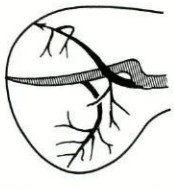
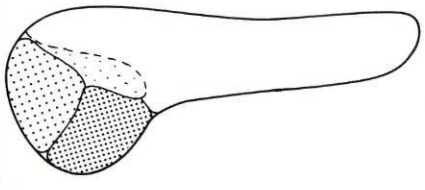
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
407			
408			
409			
414			
415			
420			
440			

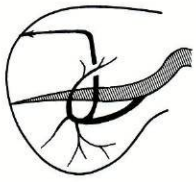
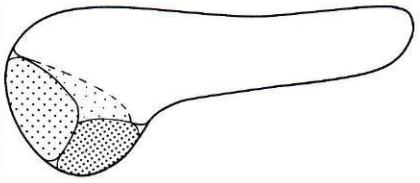
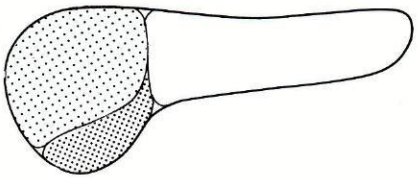
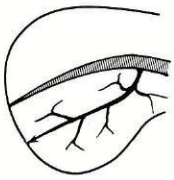
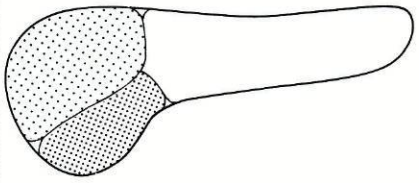
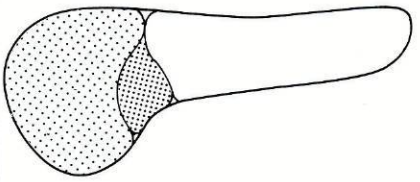
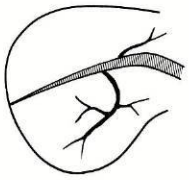
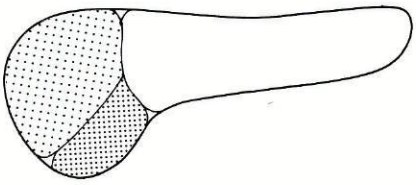
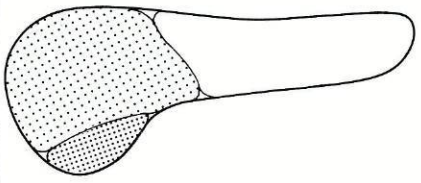
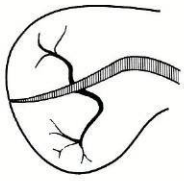
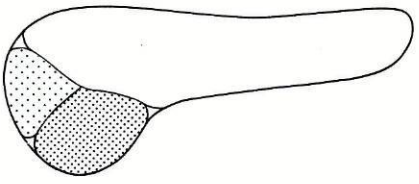
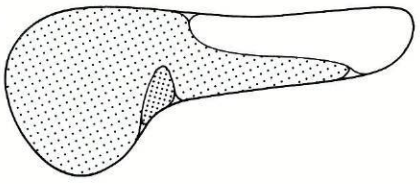
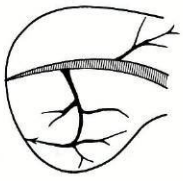
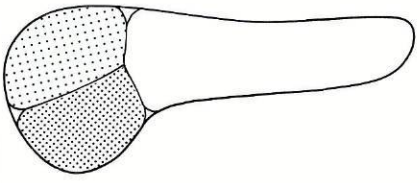
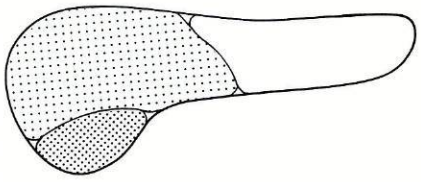
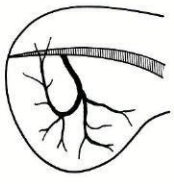
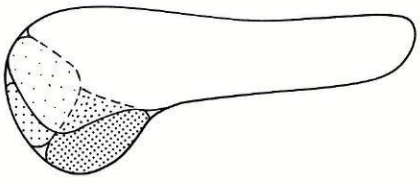
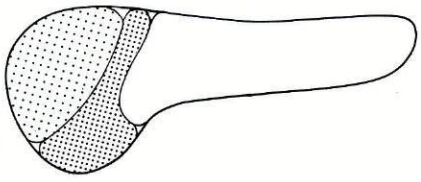
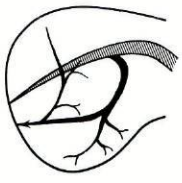
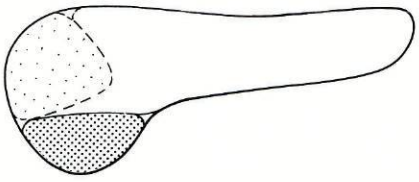
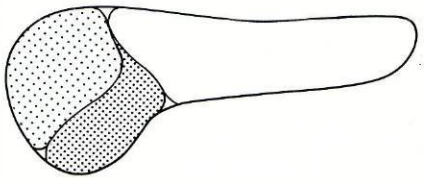
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
445			
481			
492			
493			
495			
496			
498			

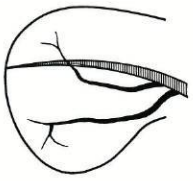
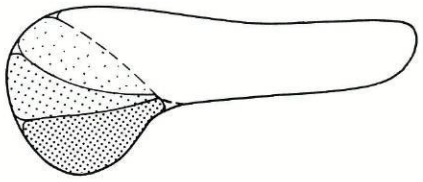
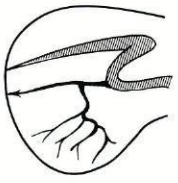
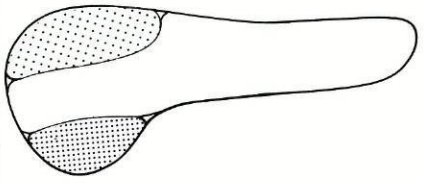
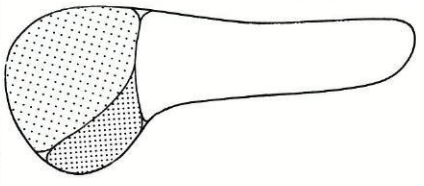
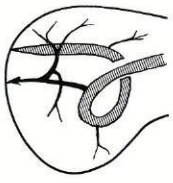
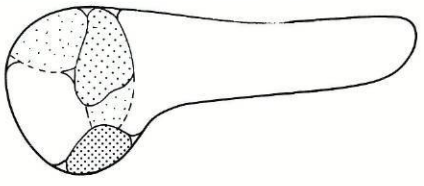
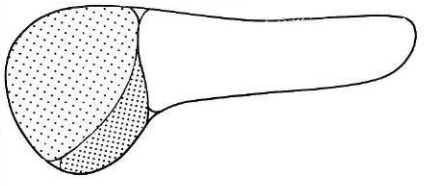
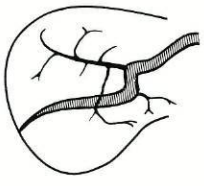
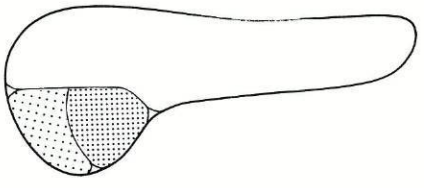
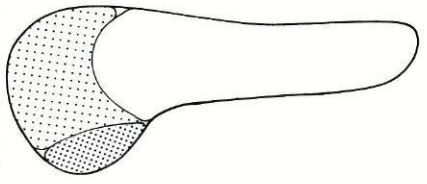
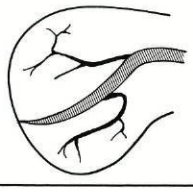
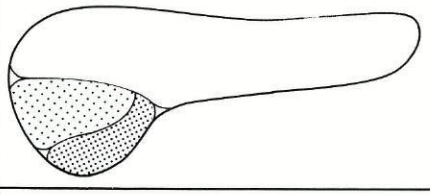
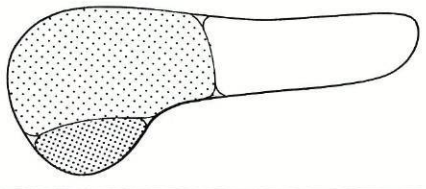
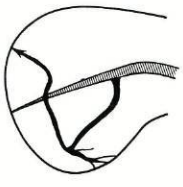
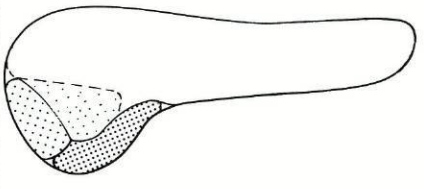
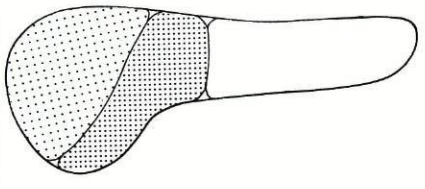
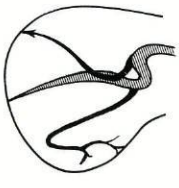
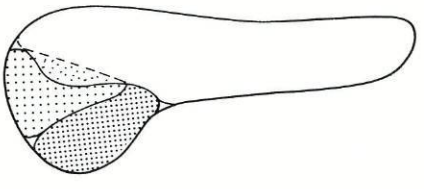
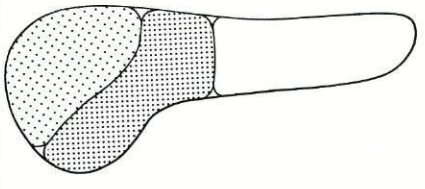
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
499			
501			
510			
511			
513			
519			
535			

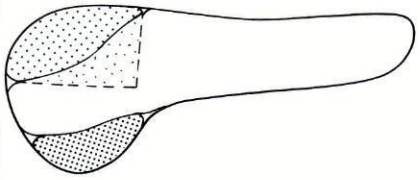
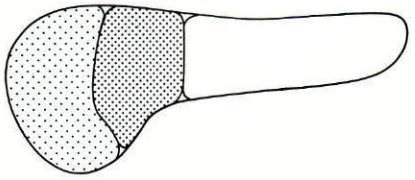
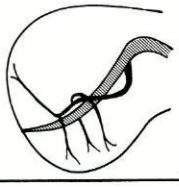
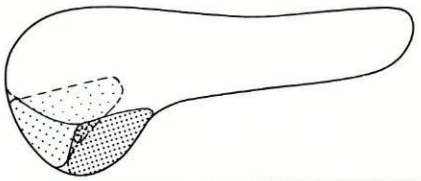
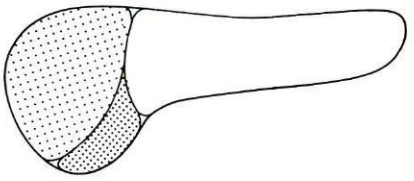
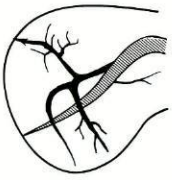
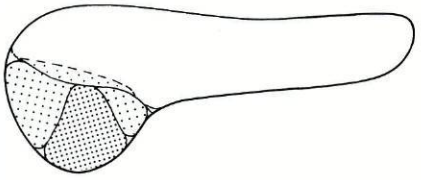
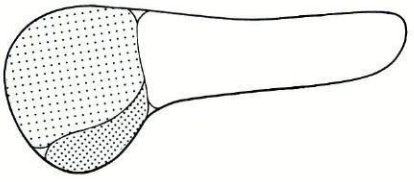
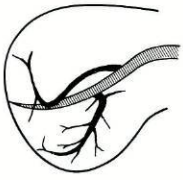
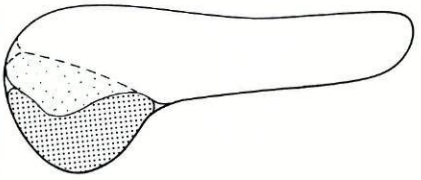
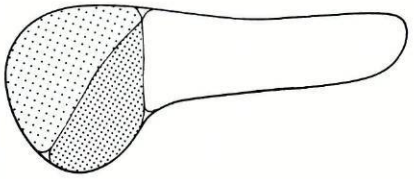
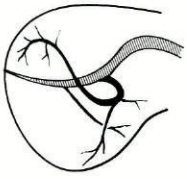
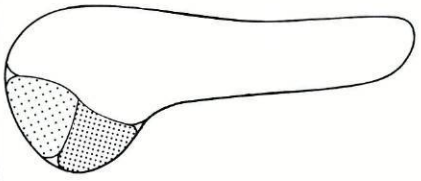
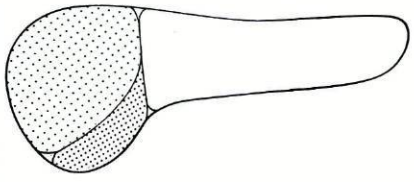
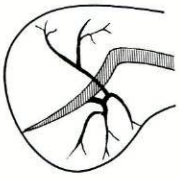
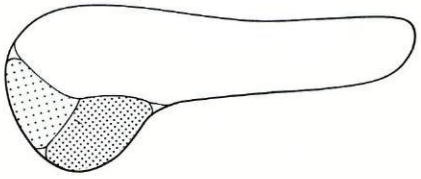
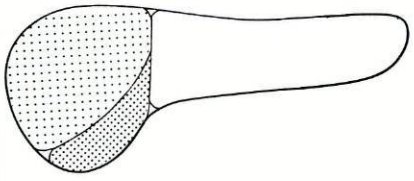
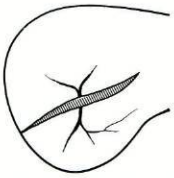
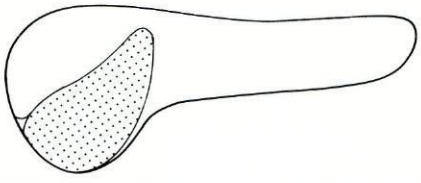
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
536			
538			
539			
540			
542			
543			
549			

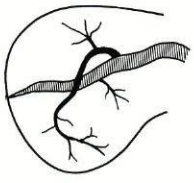
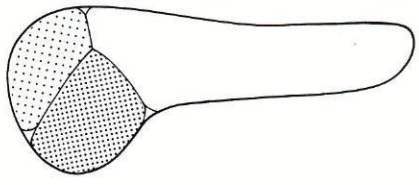
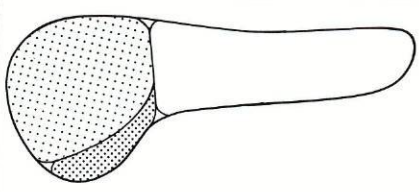
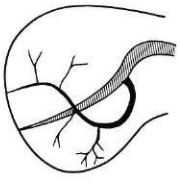
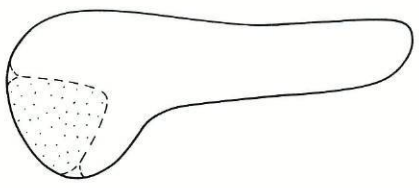
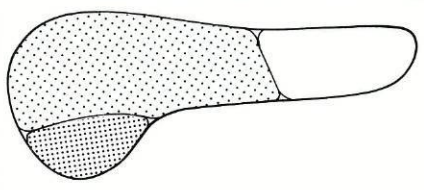
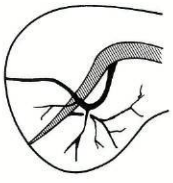
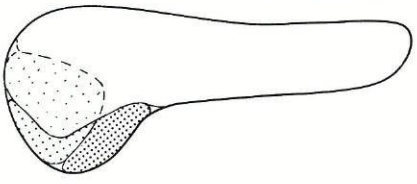
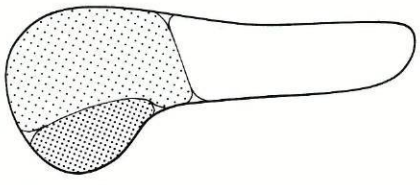
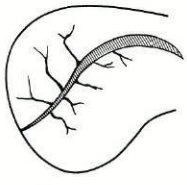
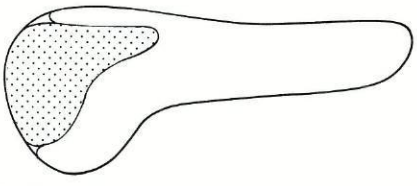
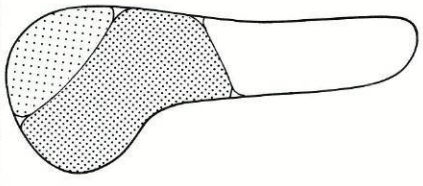
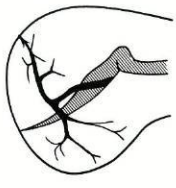
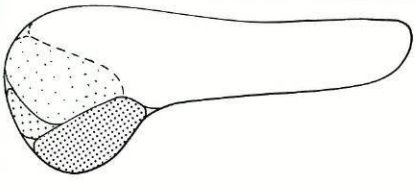
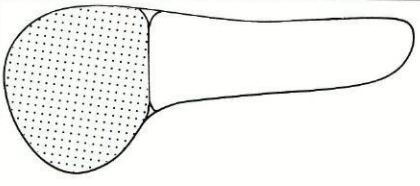
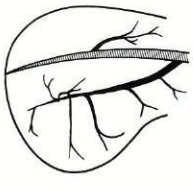
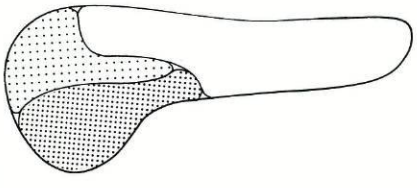
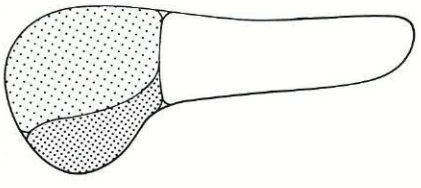
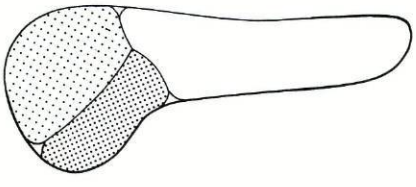
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
550			
553			
559			
560			
563			
566			
570			

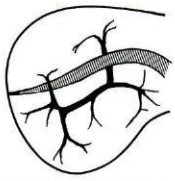
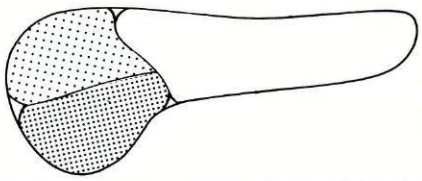
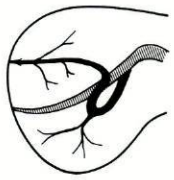
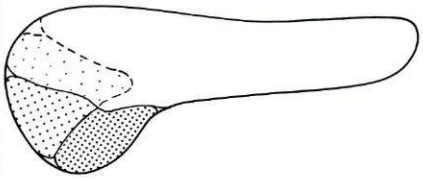
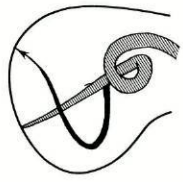
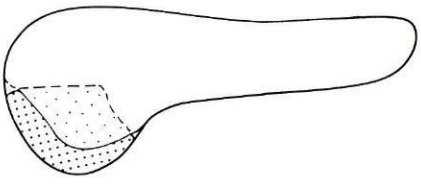
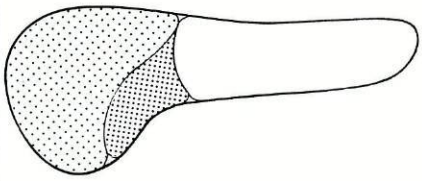
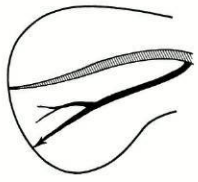
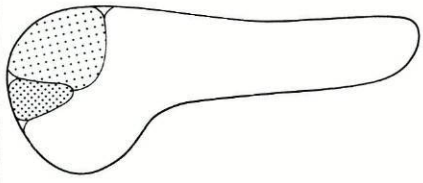
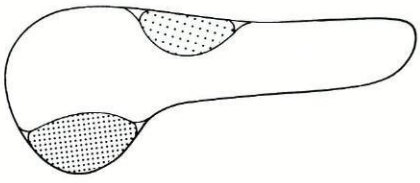
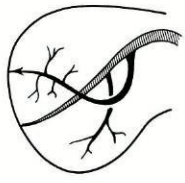
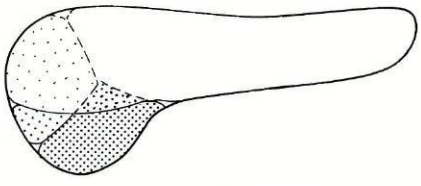
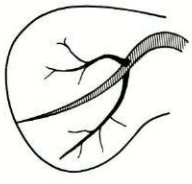
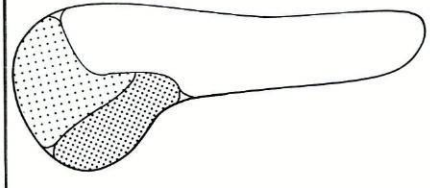
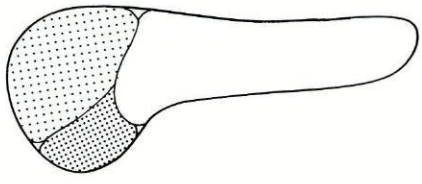
Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
572			
575			
576			
578			
580			
582			
587			

Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
616			
633			
638			
641			
655			
666			
667			

Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
675			
678			
679			
684			
706			
707			
710			

Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
711			
712			
715			
716			
717			
721			
724			

Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
734			
742			
743			
744			
748			
750			
862			

Nº	Canais	Territórios Canaliculares	Territórios Vasculares
869			
878			
888			
890			
891			
892			
896	