
Tratamento da Pancreatite Crónica

Abordagem Endoscópica vs. Cirúrgica

Revisão Bibliográfica

Ana Isabel da Costa Mendes Ribeiro

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL
SALAZAR**

Universidade do Porto

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

DISSERTAÇÃO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRADO

Tratamento da Pancreatite Crónica

Abordagem Endoscópica vs. Cirúrgica
Revisão bibliográfica

Ana Isabel da Costa Mendes Ribeiro

Orientadora: Dra. Sílvia Neves

Junho 2014

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA
SUBMETIDA AO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
DA UNIVERSIDADE DO PORTO

CORRESPONDÊNCIA:

AUTORA: Ana Isabel da Costa Mendes Ribeiro

CATEGORIA: 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto

ENDEREÇO: Apartado 4035, 4805-132 Caldas das Taipas,
Guimarães

E-MAIL: palicotinha@hotmail.com

ORIENTADORA: Sílvia Manuela Fonseca Neves

CATEGORIA: Professora convidada Licenciada em Medicina no
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Índice Geral

Lista de Abreviaturas.....	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução.....	7
Material e Métodos.....	8
Tratamento Endoscópico	9
Drenagem do Ducto de Wirsung	10
Estenoses do Ducto de Wirsung	11
Pseudocistos Pancreáticos	13
Estenoses Biliares	14
Tratamento Cirúrgico	16
Procedimentos de Drenagem	17
Procedimentos Mistos	18
Procedimentos de Resseção	20
Comparação entre o Tratamento Endoscópico e Cirúrgico	23
Metas Futuras.....	24
Referências Bibliográficas.....	26

Lista de Abreviaturas

PC – Pancreatite crônica
TE – Tratamento endoscópico
TC – Tratamento cirúrgico
DW – Ducto de Wirsung
DDW – Drenagem do ducto de Wirsung
TAC – Tomografia axial computadorizada
RM – Ressonância magnética
CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM – Colangiopancreatografia por ressonância magnética
ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ASGE - American Society of Gastrointestinal Endoscopy
DE – Drenagem endoscópica
LOCE - Litotricia de ondas de choque extracorporeal
DDWE – Drenagem do ducto de Wirsung guiada por ecoendoscopia
EDW – Estenoses do ducto de Wirsung
PP – Pseudocisto pancreático
EB – Estenoses biliares
DBP – Ducto biliar principal
DPPP – Duodenopancreatectomia com preservação do piloro
DPC – Duodenopancreatectomia cefálica
RCPD – Ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno
PJL – Pancreatojejunostomia longitudinal
PJ - Pancreatojejunostomia
PD – Pancreatectomia distal
IMC – Índice de massa corporal
PM – Procedimentos cirúrgicos mistos
PR – Procedimentos cirúrgicos de ressecção
PPU - Prótese plástica única
PPM – Próteses plásticas múltiplas
CP – Colocação de prótese
PMA – Próteses metálicas autoexpansíveis

Resumo

O tratamento da pancreatite crónica consiste, fundamentalmente, em três abordagens: médica, cirúrgica e endoscópica. O principal objectivo do tratamento é o alívio da dor abdominal a longo prazo, controlo das complicações associadas e melhoria da qualidade de vida do doente.

O procedimento ideal para o tratamento da pancreatite crónica é o mais simples, facilmente exequível, com interferência mínima na função endócrina e exócrina pancreática e com baixa morbimortalidade associada.

A abordagem por estadios (“*step-up*”) é amplamente utilizada no tratamento da pancreatite crónica. Nas fases iniciais da doença, opta-se pelo tratamento médico, e perante o agravamento da sintomatologia, dor refractária ao tratamento médico ou desenvolvimento de complicações torna-se necessário implementar uma abordagem mais invasiva. A seleção do tratamento adequado permanece um grande desafio, principalmente devido à falta de protocolos de tratamento baseados em evidência. No entanto, a escolha deve ser individualizada e deve considerar a localização da doença, presença de dilatação ductal e da cabeça do pâncreas e outras complicações associadas (estenose do ducto biliar principal, trombose da veia esplénica, hipertensão portal, estenose duodenal e pseudocistos).

O tratamento endoscópico baseia-se, principalmente, na drenagem do ducto de Wirsung. O tratamento cirúrgico está dividido em três grupos: drenagem, ressecção e mistos.

São cada vez mais as evidências que defendem uma intervenção cirúrgica precoce em detrimento da atual abordagem por estadios, uma vez que a maioria dos doentes acaba por necessitar de tratamento cirúrgico e os benefícios da abordagem cirúrgica precoce estão demonstrados através do controlo sustentado da sintomatologia dolorosa e melhoria da função pancreática.

Este artigo apresenta uma revisão do estado de arte dos procedimentos endoscópicos e cirúrgicos atualmente disponíveis para o tratamento da pancreatite crónica. Também se considerou relevante abordar algumas modalidades terapêuticas com elevado potencial que se encontram, de momento, em fase experimental e necessitam de maior sustentação científica.

Palavras-chave: Pancreatite crónica; tratamento cirúrgico; tratamento endoscópico; abordagem terapêutica; procedimentos de ressecção; procedimentos mistos; procedimentos de drenagem; drenagem endoscópica do ducto de Wirsung; pancreaticojejunostomia; duodenopancreatectomia.

Abstract

Chronic pancreatitis treatment consists mainly of three approaches: medical, endoscopic or surgical. The main goal is the long-term abdominal pain relieve, control of associated complications and the improvement of the patient's quality of life.

The ideal procedure for chronic pancreatitis is the most simple, easily achievable, with minimal disruption in exocrine and endocrine function and with low morbidity and mortality.

Nowadays, the *step-up* approach for chronic pancreatitis is widely used. In the early stages of the disease, the medical treatment is usually favoured. However, facing the deterioration of symptoms, pain refractory to medical treatment or development of complications, a more invasive approach becomes mandatory. Selecting the most appropriate treatment still remains a major challenge, mainly due to the lack of evidence-based treatment protocols. Nonetheless, the elected treatment should be individualized and should consider the disease location, presence of ductal or pancreatic head dilatation and other associated complications (common bile duct stenosis, splenic vein thrombosis, portal hypertension, duodenal stenosis and pseudocysts).

Endoscopic treatment consists primarily on the Wirsung duct drainage. Surgical treatment is divided into three groups: drainage, resection and mixed.

Increasingly amounts of evidence support early surgical intervention instead of the the current step-up approach, since most patients eventually require surgical treatment and the benefits of early surgical approach are demonstrated through sustained control of painful symptoms and improvement of pancreatic function.

This article presents an overview of the state of art of the endoscopic and surgical procedures currently available for chronic pancreatitis treatment. Additionally, it was considered importante to address some novel therapeutic modalities with great potential which are in experimental stage and require further scientific support.

Key-words: Chronic pancreatitis; surgical treatment; endoscopic treatment; therapeutic approach; resection procedures; drainage procedures; Wirsung duct drainage ; pancreatojejunostomy; pancreatoduodenectomy.

Introdução

A pancreatite crónica (PC) consiste num processo inflamatório benigno com destruição irreversível da glândula e perda do parênquima funcional, produzindo alterações da função endócrina e exócrina. ⁽¹⁾

A incidência e prevalência da PC varia entre os diferentes países, a maioria dos estudos Europeus apresenta uma taxa de incidência de 6.0/100.000 habitantes. ⁽²⁾

Os avanços no conhecimento da etiologia da PC permitiram desenvolver o sistema de classificação TIGAR-O. Os factores de risco e etiológicos definidos por este sistema de classificação são: Tóxicos-metabólicos (álcool, tabaco, hiperlipidemia, hipercalcemia, insuficiência renal crónica, toxinas e medicação); Idiopático; genéticos (mutações no genes PRSSI, CFTR ou SPINK1); Auto-imunidade; pancreatite aguda severa e Recorrente; Obstutivos (pâncreas divisum, quistos, obstrução tumoral ductal). ⁽³⁾

Nos países ocidentais industrializados o consumo excessivo de álcool é a principal causa de PC (65- 90%), seguida de causa idiopática (20-25%) e etiologias raras (5%). ⁽⁴⁾

A fisiopatologia exata da PC permanece sob discussão e vários conceitos têm sido propostos ao longo das últimas décadas: stress oxidativo, tóxico-metabólico, obstrução ductal e necrose-fibrose. ^(15,16,17,18,19) Recentemente, foi proposta a hipótese SAPE - Evento Pancreatite Aguda Sentinela, para unificar os conceitos previamente propostos. ^(20,21) Histologicamente, a PC é caracterizada por infiltração leucocitária, alterações no ducto pancreático, necrose focal, fibrose extensa e alterações das células nervosas responsáveis pelo síndrome doloroso. A libertação de citocinas pelos leucócitos (IL-1, IL-6, TNF- α , EGF, TGF- α , FGFs e TGF- β) parece ter um papel importante no desenvolvimento e manutenção da PC. ⁽⁵⁾

Clinicamente, podem ser distinguidas duas fases no curso natural da doença. A fase inicial é caracterizada por crises recorrentes de pancreatite aguda, associada a dor abdominal intensa e aparecimento de complicações. O estadio final está relacionado com o desenvolvimento de insuficiência exócrina e/ou endócrina manifestada por distúrbios na digestão e absorção, perda de peso, esteatorreia e diabetes mellitus. Nesta fase a pancreatite crónica representa um factor de risco para neoplasia do pâncreas.

O sintoma clínico predominante à apresentação é a dor abdominal, que afecta 90% dos doentes, seguido pela diabetes mellitus, esteatorreia e/ou má-absorção. Ao contrário da diabetes mellitus e esteatorreia, que podem ser abordadas de forma conservadora, a dor abdominal é muitas vezes refratária e permanece a principal indicação para tratamento invasivo. ⁽⁶⁾

O diagnóstico baseia-se normalmente na história clínica, exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos. Os exames imagiológicos não endoscópicos utilizados são a radiografia abdominal, ecografia abdominal, tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética (RM) abdominal e colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM). Os exames endoscópicos utilizados são a ecoendoscopia e

colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Os exames funcionais também são úteis no diagnóstico e dividem-se em diretos (teste da secretina-colecistoquinia) e indiretos (quantificação da gordura fecal, quimiotripsina fecal, elastase fecal e teste respiratório). Em termos laboratoriais é ainda importante avaliar os níveis séricos de lipase, amilase e tripsina.

O tratamento da PC divide-se em médico, endoscópico e cirúrgico. Na maioria dos casos, inicia-se com tratamento conservador e, perante agravamento ou ausência de remissão dos sintomas pondera-se uma abordagem invasiva. ⁽⁵⁾

O principal objetivo do tratamento endoscópico (TE) é o alívio da sintomatologia dolorosa através da drenagem do ducto de Wirsung (DW), e pode ser executada através de litotricia por ondas de choque extracorporal (LOCE), ecoendoscopia, CPRE com esfínterectomia, extração de cálculos, dilatação de estenoses no DW e inserção temporária de próteses. Outro dos objetivos do TE é o tratamento loco-regional de complicações em órgãos adjacentes. ⁽⁶⁾

Estão disponíveis vários procedimentos cirúrgicos para tratamento da PC, estando agrupados em 3 categorias: drenagem, ressecção e mistos. A escolha da técnica cirúrgica é baseada na presença de alterações morfológicas do pâncreas (inflamação da cabeça ou corpo do pâncreas, estenoses, dilatações ou ruptura do DW) ou envolvimento de órgãos adjacentes (estenose do duodeno, ducto biliar principal (DBP) ou hipertensão portal).

Material e Métodos

Realizou-se uma pesquisa na PubMed, Science-Direct e no portal B-on, da Fundação para Computação Científica Nacional para identificar os estudos publicados sobre epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento endoscópico e cirúrgico da PC. Cruzou-se a palavra "Pancreatite Crónica" com vários termos, tais como: "epidemiology", "clinical presentation", "diagnosis", "endoscopic treatment", "surgical treatment", entre outros. A pesquisa abrangeu os idiomas Português e Inglês e incluiu artigos de revisão e artigos científicos originais. Revisões recentes encontradas por esta estratégia foram usadas para procurar artigos adicionais a partir das referências e citações. Cartas ao editor e publicações de fontes não fidedignas não foram incluídas no estudo. Recolheram-se 101 artigos, entre Outubro de 2013 e Fevereiro de 2014, tendo como base a evidência apresentada e o fator de impacto da revista da publicação. Devido à natureza do trabalho, foram colocadas algumas restrições na data das publicações, dando maior relevância a publicações mais atuais. No entanto, para um melhor enquadramento teórico, foi necessário recorrer a artigos de grande impacto correspondentes a um período mais longuínquo. A bibliografia corresponde ao período compreendido entre 1954 e 2013.

TRATAMENTO DA PANCREATITE CRÔNICA

Tratamento Endoscópico (TE)

O principal objetivo do TE é o alívio da dor abdominal através de drenagem do ducto de Wirsung (DDW), que consiste na descompressão do ducto e restabelecimento do fluxo de líquido pancreático. Esta intervenção diminui a pressão intraductal e, conseqüentemente, diminui a dor abdominal. Pode ser executada através de LOCE, ecoendoscopia ou CPRE com esfínterectomia, extração de cálculos, dilatação de estenoses do DW e inserção temporária de próteses. Outro dos objetivos do TE é o tratamento loco-regional de complicações em órgãos adjacentes.

Os avanços no conhecimento da fisiopatologia da PC associados ao progresso da tecnologia permitiram que, atualmente, o TE seja considerado tratamento de eleição na PC, juntamente com o tratamento cirúrgico (TC). As últimas publicações assumem resultados semelhantes para o TE e TC, no entanto, o TE oferece várias vantagens, nomeadamente, taxas de sucesso elevadas, taxas de morbimortalidade baixas, possibilidade de ser repetido sem aumento do risco associado, a idade não constitui uma contraindicação e a falha do procedimento não inviabiliza cirurgia posterior. O TE pode ter um papel decisivo em doentes que não são candidatos a cirurgia ou quando a abordagem médica falha. ^(7, 8) Por outro lado, a resposta ao TE pode prever a resposta a cirurgia subsequente. ⁽⁹⁾

A *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* assume o TE como primeira linha no tratamento da PC não complicada em doentes com alterações moderadas a graves nos exames imagiológicos. A resposta clínica deverá ser avaliada às 6-8 semanas, se esta for insatisfatória, o TC deve ser considerado. ⁽¹⁰⁾

Os fatores associados ao alívio da dor a longo prazo (> 2 anos) após TE são: presença de calcificações obstrutivas na cabeça do pâncreas, doença em estadio precoce de evolução, frequência reduzida de crises dolorosas, remoção completa dos cálculos do DW, ausência de estenoses no DW e abandono dos hábitos alcoólicos e/ou tabágicos durante o *follow-up*. ^(11,12)

A mais recente publicação sobre TE na PC, elaborada por Weber *et al.*, com 19 indivíduos com PC obstrutiva avançada submetidos a TE, refere que 5 anos após o tratamento, 57% dos doentes exibiam diminuição significativa das queixas dolorosas. ⁽¹³⁾

Em suma, o TE é eficaz em doentes com múltiplas comorbilidades ou contraindicações para TC e tendo em conta as suas vantagens, pode ser oferecido como primeira linha em doentes selecionados.

Drenagem do Ducto de Wirsung (DDW)

A DDW deve ser considerada precocemente no decurso da PC, pois ficou provado que os resultados são mais consistentes quando é executada após a primeira crise dolorosa, prevenindo o aparecimento de fibrose e o desenvolvimento de insuficiência pancreática. No entanto, este procedimento também pode ser benéfico em doentes com insuficiência pancreática instalada. ^(9, 11)

Um estudo multicêntrico com 1000 indivíduos selecionados para TE provou que a obstrução do DW poderia ser causada por estenoses (47%), cálculos (18%) ou combinação de ambos (32%). A DDW obteve resultados similares nos diferentes casos, com 51.4% dos doentes a permanecerem assintomáticos após 5 anos. ⁽¹¹⁾

Drenagem do DW guiada por ecoendoscopia (DDWE)

A DDWE está indicada em doentes com obstrução do DW sintomática e na impossibilidade de realizar DDW convencional.

Os resultados iniciais foram bastante promissores, no entanto, a DDWE apenas foi aplicada a um número reduzido de doentes e com um *follow-up* curto. O maior ensaio publicado avaliou 36 doentes submetidos a DDWE e relatou o alívio completo da dor em 69% dos casos. No entanto, esta percentagem diminuiu para 20% aos 450 dias, indicando que os resultados da DDWE são transitórios. A técnica está associada a uma taxa de morbilidade de 0-44% e nenhum óbito foi verificado. A migração e oclusão das próteses ocorre com frequência (20-55%), sendo, por vezes, necessárias várias reintervenções. ⁽¹¹⁾

A *ESGE* recomenda a DDWE a doentes com PC criteriosamente selecionados e em centros especializados. ⁽¹⁰⁾

Litotricia de Ondas de Choque Extracorporal (LOCE)

A LOCE foi executada pela primeira vez em 1987 em 8 pacientes, com o intuito de facilitar a extração endoscópica de cálculos. ⁽¹⁵⁾ Atualmente, é um procedimento com utilização crescente, principalmente na Europa, pois promove a fragmentação de cálculos pancreáticos em 80-90% dos casos e diminui o número de CPRE posteriormente necessárias para obter sucesso terapêutico e o alívio da dor a longo prazo. ⁽¹⁰⁾ As raras complicações associadas a esta técnica são: hematuria, hematoma subcapsular hepático e lombalgia. A taxa de morbilidade varia entre 5-10% e taxa de mortalidade é extremamente reduzida (< 1%). ^(16,17,18)

Inui *et al.* avaliaram 350 doentes submetidos a LOCE durante um *follow-up* de 44 meses, tendo verificado a eliminação espontânea dos cálculos em 70-88% dos doentes e resolução da dor a longo prazo em 78%. ⁽²²⁾ Uma revisão sistemática envolvendo 1149 doentes tratados com LOCE obteve fragmentação dos cálculos em 84% dos casos. ⁽¹⁹⁾

Mais recentemente, Tandan *et al.* num estudo com 1006 doentes submetidos ao mesmo tratamento, alcançaram a fragmentação de cálculos em 93%.⁽²⁰⁾

O potencial da LOCE como tratamento de primeira linha foi reforçado em várias publicações, nomeadamente, um ensaio prospetivo controlado elaborado por Dumonceau *et al.*, que referenciou, aleatoriamente, 55 indivíduos a LOCE e LOCE combinada com DE. Nos dois grupos, o número de crises dolorosas diminuiu significativamente após o tratamento e dois anos após o ensaio, uma proporção semelhante permanecia assintomática (62% vs. 55%; LOCE e LOCE com DE, respetivamente). As únicas diferenças registadas foi o maior período de internamento e custos associados no grupo que realizou o tratamento combinado.⁽¹¹⁾ Concluiu-se que a combinação sistemática de DE e LOCE aumenta os custos do tratamento sem fornecer resultados superiores.

Ficou comprovado que a maioria das recidivas dolorosas ocorre dois anos após o tratamento com LOCE, desta forma, os doentes que permanecem assintomáticos durante esse período têm menor probabilidade de sofrer recidiva da dor no futuro.^(10, 11, 21)

A ESGE definiu que os indivíduos com cálculos de diâmetro ≥ 5 mm a obstruir o DW devem ser tratados com LOCE, como primeira abordagem, imediatamente seguida de extração endoscópica dos fragmentos. Em centros especializados, a LOCE em monoterapia é preferível à combinação com DE. Os doentes deverão ser reavaliados 6-8 meses após o tratamento.⁽¹¹⁾

Estenoses do Ducto de Wirsung (EDW)

As EDW ocorrem, normalmente, devido a inflamação ou fibrose pancreática e contribuem para o aparecimento de dor abdominal, agudizações da PC e insuficiência exócrina. Cerca de um terço dos doentes com EDW apresenta, simultaneamente, cálculos pancreáticos.⁽²³⁾

O tratamento de eleição para estenoses isoladas localizadas na cabeça do pâncreas consiste na sua dilatação seguida de colocação de prótese. O tratamento de EDW no contexto de PC não é um tema muito debatido na literatura, o que justifica a inexistência de *guidelines* disponíveis. Não existe consenso sobre o diâmetro e tipo de prótese a utilizar, intervalo de tempo para a sua troca ou duração do tratamento.

- **Prótese plástica única (PPU)**

A colocação de prótese (CP) com duração de 1 ano tornou-se a técnica endoscópica *standard* para o tratamento de EDW. Ficou comprovado que as dilatações com balão sem CP ou a CP no DW por curtos períodos de tempo não eram viáveis, inclusivamente, Ponchon *et al*, demonstraram que a CP por um período de 6 meses não permitia resultados satisfatórios, e reforçaram a necessidade da sua permanência por um período de tempo mais longo, em média, um ano.⁽²⁴⁾

A escolha do tipo de prótese deve ter em consideração a severidade, localização da estenose e o comprimento do DW. ⁽²⁴⁾ As próteses de polietileno são utilizadas há 20 anos para o tratamento de EDW, proporcionando o alívio da dor em 70-94% e 52-82% a curto e longo prazo, respectivamente. ⁽²⁴⁾ Vários artigos relatam o sucesso da técnica em 85-98% dos casos, com alívio imediato da dor em 65-95% dos doentes e 32-68% dos indivíduos a permanecerem assintomáticos durante um *follow-up* de 14-58 meses. ^(17, 24, 26, 27, 28, 29, 31)

A recidiva da dor abdominal ocorre, normalmente, após 6-12 meses, sendo frequentemente necessário a re-colocação da prótese. ⁽³¹⁾

As complicações associadas à colocação de PPU incluem: obstrução ou migração da prótese, dor abdominal, pancreatite aguda, hemorragia, erosões duodenais, perfuração do DW, formação de cálculos, alterações do parênquima, perfuração intestinal e colangite. A obstrução é a principal complicação associada a esta técnica, e ocorre, normalmente, num período de 2-3 meses. Esta situação pode ser prevenida através da substituição da prótese em intervalos de tempo regulares (3 meses), ou de acordo com a necessidade do doente, por exemplo, perante o aparecimento de sintomatologia. ^(28, 30) A morbidade deste procedimento varia entre 6-39%. ^(17, 24, 28, 30, 31, 32) Foram relatados óbitos por sepsis e pancreatite em 5 artigos. ^(24, 31, 32, 33, 34)

A *ESGE* recomenda o tratamento de EDW através da colocação de PPU, com a sua substituição após um ano, mesmo que o doente permaneça assintomático, de forma a prevenir o aparecimento de complicações. Perante a persistência da estenose 12 meses após a intervenção, deve equacionar-se a colocação de próteses múltiplas ou TC. No entanto, a *ESGE* não definiu a sequência exata de procedimentos, nem especificou o *timing* para cada um deles.

- **Próteses plásticas múltiplas (PPM)**

Costamagna *et al.* apresentaram uma abordagem alternativa bastante promissora à colocação de PPU para o tratamento de EDW. O estudo incluiu 19 indivíduos com EDW na cabeça do pâncreas, persistentes após dois procedimentos de colocação de PPU, submetidos à colocação de 3 próteses simultâneas. A maioria das próteses foram removidas num período médio de 7 meses e após um *follow-up* médio de 38 meses, 84% dos doentes permaneciam assintomáticos. As principais vantagens desta técnica são: o número reduzido de sessões de CPRE necessárias e a obtenção de dilatação luminal superior, que permite que os doentes permaneçam assintomáticos por um período de tempo superior. Esta estratégia pode ser particularmente útil em doentes com EDW persistentes 12 meses após a colocação de PPU e indivíduos com pâncreas *divisum*. ⁽³⁵⁾

São necessários mais estudos que suportem estes resultados de forma a permitir a ampla utilização desta técnica.

• **Próteses metálicas autoexpansíveis (PMA)**

As PMA apresentam duas vantagens face às plásticas: colocação mais fácil e diâmetro luminal superior. Estudos preliminares com PMA não cobertas e parcialmente cobertas reportaram taxas de oclusão elevadas e desencorajaram a sua aplicação em EDW. ⁽³⁶⁾

Estudos mais recentes, utilizando PMA totalmente cobertas sugerem que a sua colocação é segura, permite a resolução da estenose e o alívio da dor na maioria dos doentes. No entanto, apenas estão disponíveis ensaios com um *follow-up* curto. As complicações associadas incluem a migração espontânea da prótese e o desenvolvimento *de novo* de estenoses focais do DW. ⁽¹¹⁾

A *ESGE* definiu que as PMA não cobertas não devem ser utilizadas em EDW. A colocação temporária de PMA cobertas apesar de promissora deve ser reservada a ensaios aprovados. ⁽¹¹⁾

Conclui-se que são necessários mais ensaios e informação para que o procedimento possa ser amplamente utilizado no tratamento de EDW no contexto de PC.

Pseudocistos Pancreáticos (PP)

Os PP estão presentes em 20-40% dos doentes com PC e sua resolução espontânea ocorre em menos de 10% dos casos. As principais complicações associadas aos PP são a obstrução do trato gastrointestinal e biliar, oclusão vascular, fístula pancreaticopleural ou pancreaticopericárdica, infecção e abscesso, e ruptura do PP para a cavidade peritoneal. A ocorrência de pseudoaneurismas associados a PP é relativamente frequente (10%).

De acordo com a *American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*, as indicações para o tratamento de PP incluem a presença de sintomas (dor abdominal, obstrução do fluxo gástrico, saciedade precoce, perda de peso ou icterícia), aumento das suas dimensões durante *follow-up*, infecção ou hemorragia. Caso o PP se desenvolva no decurso de agudização da PC, a drenagem apenas deve ser considerada após um período mínimo de 4-6 semanas, de forma a permitir a liquefação e necrose do pseudocisto. Caso a drenagem não possa ser protelada devido à ocorrência de sepsis, o desbridamento cirúrgico está recomendado. ^(37, 40) O tamanho do pseudocisto, por si só, não constitui uma indicação para drenagem, no entanto, os PP com dimensões superiores a 4 cm devem ser vigiados, uma vez que têm elevada probabilidade de se tornarem sintomáticos. O tratamento profilático de doentes assintomáticos é defendido por alguns autores, e é justificado pela baixa taxa de resolução espontânea do PP (0-10%) em doentes com PC estabelecida. ^(37,38, 39)

Atualmente existem dois tipos de drenagem: a drenagem percutânea com controlo imagiológico e a DE.

A *ESGE* recomenda a DE como tratamento de primeira linha em PP com indicação para tratamento e acessíveis a endoscopia. A execução desta técnica implica uma pré-avaliação imagiológica para definir a localização, tamanho e distância do PP ao lúmen

digestivo.⁽⁵³⁾ As vantagens da DE ficaram definidas num ensaio retrospectivo que concluiu que além de ser um processo menos invasivo, permite taxas de sucesso a longo prazo semelhantes às da cirurgia (85-90%), com um menor custo associado, menor período de internamento hospitalar e melhor qualidade de vida dos doentes.⁽⁴⁶⁾ Um estudo mais alargado, com 787 doentes, obteve uma taxa de morbilidade (13.3% DE vs. 16% cirurgia) e recorrência dos PP a longo prazo (10.7% DE vs. 9.8% cirurgia) semelhantes nos dois procedimentos, no entanto a taxa de mortalidade foi inferior no método endoscópico (0.2% TE vs. 2.5% cirurgia).⁽⁴⁷⁾

O sucesso clínico a curto prazo é, normalmente, definido pelo alívio completo da sintomatologia associado a uma diminuição do diâmetro do PP de, pelo menos, 30-50% em 1 mês.^(56, 41, 42, 43, 44, 45) Barthet, *et al.* elaboraram um estudo prospetivo com 50 indivíduos, no qual provaram que a DE de PP é perfeitamente exequível em 98% dos casos, com resolução da coleção em 96% e sem recidivas durante um follow-up de 11 meses.⁽⁴²⁾ As principais complicações associadas à DE dos PP são a hemorragia, perfuração e infeção, a maioria é resolvida sem necessidade de cirurgia, com recurso a coagulação local ou embolização arterial, com repetição da drenagem perante o aparecimento de infeção secundária e tratamento com antibioterapia na perfuração retroperitoneal.

A DE do PP pode ser executada por via transmural ou transpapilar. A drenagem transmural está, especialmente, indicada em PP com abaulamento gástrico ou duodenal e consiste na criação de uma fístula cisto-gástrica ou cisto-duodenal, que é mantida através da inserção de próteses cisto-entéricas. A drenagem transpapilar consiste na inserção de uma prótese através da papila para o interior da coleção, está reservada para cistos pequenos (< 5 cm), na presença de uma comunicação direta entre o PP e o DW, o que ocorre em 40-66% dos casos.^(43, 46)

Três estudos, com 173 participantes, compararam a drenagem transmural e transpapilar, verificado que a última estava associada a menor morbilidade, no entanto, os resultados das duas técnicas a longo prazo foram semelhantes.^(42, 43, 44)

A ESGE recomenda que seja feita drenagem transpapilar na presença de PP pequenos, geralmente inferiores a 5 cm, com comunicação com o DW e localizados na cabeça ou cauda do pâncreas.⁽¹¹⁾

Estenoses Biliares (EB)

As EB são uma complicação da PC avançada e estão presentes em 3%-23% dos casos. A inflamação peribiliar e fibrose, ou menos frequentemente, a compressão biliar por pseudocisto são responsáveis pelo aparecimento de EB. As estenoses causadas por PP ou inflamação são reversíveis, ao passo que as resultantes de fibrose são irreversíveis.⁽⁴⁸⁾ A apresentação clínica varia entre icterícia sintomática, colangite ou colestase assintomática.

A ESGE propõe o tratamento de EB na presença de sintomas (icterícia ou colangite), cirrose biliar secundária, cálculos biliares no ducto biliar principal (DBP), agravamento da EB, elevação da fosfatase alcalina sérica (aumento de 2 ou 3 vezes o limite superior normal) em indivíduo assintomático e/ou elevação da bilirrubina sérica durante mais de um mês. Os indivíduos com compressão biliar por PP podem ter indicação para tratamento. ⁽¹¹⁾

A ESGE definiu que a escolha entre o TE e o TC deve basear-se na experiência técnica dos profissionais, comorbilidades loco-regionais e sistêmicas do doente e na sua adesão a possíveis TE repetidos.

Não existe nenhuma recomendação ou preferência por um tratamento específico por falta de estudos comparativos sobre o tratamento de EB na PC. Caso o TE seja a modalidade escolhida, a colocação temporária de PPM é o *gold standard*. ⁽¹¹⁾

- **Próteses plásticas múltiplas (PPM)**

Entre as EB benignas, as associadas à PC são as mais difíceis de resolver através de CP temporárias, uma vez que apresentam menor resolução à data da remoção e recorrem frequentemente durante o *follow-up*. A coexistência de calcificações pancreáticas está associada a maior falência da técnica, no entanto, esta situação torna-se menos relevante quando se procede à colocação de PPM.

A colocação temporária de PPM é tecnicamente exequível em mais de 90% dos doentes com EB, no entanto, o tratamento requer a realização, em média, de 4 CPRE e a substituição trimestral da prótese durante um ano, sendo essas as principais desvantagens. Draganov *et al.* foram os primeiros a publicar os resultados da colocação de PPM em EB, tendo reportado um sucesso a longo prazo em 44% dos casos. ⁽⁵⁰⁾ Na maioria dos estudos avaliados desde 1990, a taxa de resolução variou entre 10-38%, com 21-49% dos doentes a necessitarem de drenagem cirúrgica subsequente. ⁽⁵⁰⁾

Catalano *et al.*, elaboraram um ensaio comparativo sobre o tratamento temporário de EB com colocação de PPU e PPM em que relataram um sucesso terapêutico em 24% vs. 92% dos doentes, respetivamente, durante o mesmo período de *follow-up*. Concluiu-se que a colocação de PPU não permite a resolução a longo prazo das EB e está associada a taxas de recidiva mais elevadas.

Os resultados relativos à colocação de PPM são ainda escassos, no entanto, são mais promissores do que os reportados com PPU, pois oferecem uma taxa de sucesso superior e, na maioria dos casos, sem necessidade de drenagem cirúrgica posterior. ⁽¹²⁾

- **Próteses metálicas autoexpansíveis (PMA)**

A colocação de PMA representa uma alternativa promissora à colocação de PPM devido às inúmeras vantagens associadas, nomeadamente, superioridade de diâmetro luminal, o diâmetro de dilatação é semelhante ao obtido com a inserção de 4 próteses plásticas simultâneas e a necessidade de realizar apenas 2 sessões de CPRE, face às 5 implicadas com a utilização de próteses plásticas durante um ano. ⁽⁵¹⁾

Behm *et al.* avaliaram recentemente a colocação de PMA, durante 5 meses, em 20 indivíduos com EB, tendo verificado que as estenoses permaneceram resolvidas em 90% dos doentes, 6 meses após a remoção. Estes resultados mantiveram-se em 80% dos indivíduos após 22 meses da remoção da prótese. ⁽⁵¹⁾

Embora os dados apresentados sejam bastante atrativos do ponto de vista técnico e clínico, a elaboração de mais ensaios será determinante para a aplicação desta técnica no tratamento de EB em doentes com PC.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da PC sofreu uma transformação drástica ao longo das últimas décadas, para isso contribuiu a constatação de que a cabeça do pâncreas era o foco da inflamação crónica e os ensaios prospetivos que, repetidamente, demonstravam a superioridade do TC face às abordagens conservadoras no tratamento da PC. ⁽⁵²⁾

A principal indicação para o TC na PC é dor refratária ao tratamento médico ou endoscópico. Na maioria das situações, os doentes referenciados para TC foram submetidos a longos períodos de tratamento conservador. As outras indicações são: suspeita de neoplasia ou complicações em órgãos adjacentes, pseudoaneurisma ou erosão de grandes vasos, PP volumosos refratários ao TE ou fístula pancreática.

O procedimento cirúrgico ideal é aquele que apresenta baixa morbimortalidade, é facilmente reproduzível, permite o controlo sustentado da dor reduzindo a necessidade de opióides, não interfere de forma significativa com a função endócrina e exócrina, resolve as complicações em órgãos adjacentes e melhora a qualidade de vida do doente.

Os procedimentos cirúrgicos no tratamento da PC agrupam-se em 3 categorias: procedimentos de drenagem, ressecção e mistos. A escolha da técnica cirúrgica é baseada no tipo de alterações morfológicas do pâncreas e no envolvimento de órgãos adjacentes.

Estudos recentes sugerem que o TC não deve ser considerado apenas como último recurso, uma vez que pode mitigar a progressão da doença, controlar a dor e preservar a função pancreática quando realizada em estadios precoces. Estudos longitudinais demonstram que com a progressão da doença 40-75% dos doentes com PC necessitam de cirurgia. ^(53, 54, 55)

PROCEDIMENTOS DE DRENAGEM

Os procedimentos cirúrgicos de drenagem estão indicados em indivíduos com PC dolorosa, dilatação do DW \geq 5-7mm e na ausência de massa inflamatória da cabeça do pâncreas.

Pancreatojejunostomia longitudinal (PJL)

- **Procedimento de Puestow-Gillesby**
- **Procedimento de Partington-Rochelle**

O primeiro procedimento descompressivo foi descrito por Coffey, em 1909, e consistia numa pancreatoenterostomia.⁽⁵⁶⁾ Foi sucedido, em 1911, por Link, que descreveu a primeira descompressão do DW no Homem através de drenagem percutânea.⁽⁵⁷⁾ No entanto, apenas 50 anos mais tarde, foram demonstradas as aplicações clínicas, com Duval a realizar uma pancreatectomia distal (PD), esplenectomia e PJL para drenagem do DW. Este procedimento era, teoricamente, eficaz no caso de obstrução dominante localizada entre a cauda e a ampola pancreática.⁽⁵⁸⁾ No entanto, a PC é caracterizada pela presença de múltiplas estenoses, o que determinou o fracasso desta técnica, e foi posteriormente comprovado pela ocorrência de crises dolorosas recorrentes no pós-operatório. Em 1956, Puestow e Gillesby modificaram e melhoraram o procedimento de Duval, apresentando uma PD associada a PJL como técnica de drenagem do DW, exequível mesmo na presença de estenoses e cálculos pancreáticos.⁽⁵⁹⁾ Finalmente em 1960, Partington e Rochelle otimizaram a técnica anterior, demonstrando que o alívio da dor podia ser atingido apenas com a PJL, evitando a esplenectomia e a PD, bem como as suas consequências.⁽⁶⁰⁾

O procedimento Partington-Rochelle, é seguro, simples e eficaz, e está associado a uma taxa de mortalidade inferior a 5 % e morbidade inferior a 1%^(61, 62). Foi relatado o alívio imediato e persistente da dor em 80% dos doentes seguidos durante 62 meses.⁽⁶¹⁾ A função endócrina e exócrina permanecem inalteradas após a PJL, pois a ressecção de parênquima pancreático é praticamente inexistente. Um estudo reportou um atraso na deterioração da função pancreática em doentes que realizaram PJL relativamente aos tratados de forma conservadora.⁽⁶³⁾ No entanto, ensaios com um *follow-up* mais longo, demonstraram que a dor tende a recorrer com o passar do tempo, com 40% dos doentes a apresentarem novamente queixas 2 anos após cirurgia.^(64, 65, 66) Os doentes com PC dolorosa sem dilatação do DW (<5mm) não são candidatos ao procedimento de Partington-Rochelle, esta situação ficou clara após dois ensaios relatarem um alívio vestigial da dor nestes doentes após PJL.^(63,67)

PROCEDIMENTOS MISTOS (PM)

- **Procedimento de Beger – Ressecção da cabeça do pâncreas com preservação do duodeno (RCPPD)**
- **Procedimento de Frey – Ressecção da cabeça do pâncreas com pancreatojejunostomia longitudinal**

Os procedimentos de Beger e Frey constituem o tratamento de eleição em doentes com massa inflamatória na cabeça do pâncreas, dilatação do DW e/ou ramificações laterais da região da cabeça, corpo ou cauda. A vantagem teórica destas técnicas reside na possibilidade de ressecção da massa inflamatória na cabeça do pâncreas e resolução da obstrução do DW e/ou DBP num único ato cirúrgico.

Procedimento de Beger (PB)

Beger descreveu pela primeira vez, em 1980, um procedimento que consistia na remoção subtotal da cabeça do pâncreas com conservação do duodeno, através de um segmento de parênquima pancreático mantendo o suprimento arterial duodenal, seguido de PJJ usando uma ansa em Y de Roux.

Beger *et al.* seguiram durante 5.7 anos os 504 doentes com PC dolorosa submetidos a RCPPD. A taxa de mortalidade hospitalar obtida foi de 0.8% e a resolução da dor abdominal ocorreu em 91.7% dos casos. A taxa de mortalidade tardia foi de 9%-12.6%, o que contrasta com a taxa de mortalidade de 20%-35%, reportada em indivíduos com PC não tratada. A função endócrina e exócrina pancreática não sofreu melhoria e a incidência de diabetes mellitus *de novo* foi de 8-21%. Outros autores definiram a RCPPD como um procedimento seguro, com taxas de mortalidade e morbidade de 0-2% e 15-54%, respetivamente. O alívio da dor foi verificado em 80% dos casos e 69% dos doentes tornaram-se profissionalmente ativos, durante um follow-up de 5 anos. ^(71,73, 74, 75)

As complicações associadas ao PB são: isquemia duodenal, fístulas da anastomose gastroduodenal e atraso do esvaziamento gástrico.

Procedimento de Frey (PF)

Descrito pela primeira vez por Frey e Smith, em 1987, o PF representa uma extensão do procedimento de Partington-Rochelle e consiste na ressecção do núcleo da cabeça do pâncreas associada a uma PJJ. Não se executa transeção e a reconstrução é feita através de uma anastomose pancreática, o que torna as complicações, como hemorragia ou fístulas da anastomose menos comuns. ⁽⁷⁸⁾

Frey e Amikura (1994) seguiram, durante 3.5 anos, 50 indivíduos submetidos ao PF e verificaram que 80% permaneceram assintomáticos durante esse período. Relativamente à função pancreática, a diabetes mellitus progrediu em 11% dos doentes, mas nenhum doente sofreu agravamento da função exócrina. ⁽⁷⁹⁾ Negi *et al.* avaliaram 60 indivíduos

submetidos ao PF durante 6.4 anos, tendo relatado o alívio da dor em 75% dos doentes; 7% desenvolveu diabetes mellitus *de novo*, mas nenhum doente sofreu agravamento da função exócrina.⁽⁸⁰⁾ Uma análise retrospectiva mais recente com 73 doentes submetidos ao PF seguidos durante 77 meses, reportou a resolução da dor em 91.4% dos casos, 36.7% desenvolveram diabetes mellitus *de novo* e 49% desenvolveu insuficiência exócrina. As taxas de morbilidade e mortalidade associadas ao PF são 7.5-39% e 0-2.4%, respetivamente.^(71, 80, 82)

Comparação entre os Procedimentos de Beger e Frey

O PB e o PF têm diversas características em comum, ambos estão direcionados para a doença localizada na cabeça do pâncreas e preservam a continuidade gastrointestinal. No entanto, as duas cirurgias também apresentam diferenças significativas. A cápsula posterior do pâncreas é preservada no PF, o que permite que a drenagem seja feita através de uma única PJ lado-a-lado. Tal não se sucede no PB, e por isso são necessárias duas anastomoses. A cirurgia de Beger requer a divisão do pâncreas na zona do colo, que está sobreponível às veias porta e mesentérica superior, portanto, perante a presença de hipertensão portal e alterações inflamatórias associadas, esta situação pode ser tecnicamente difícil de alcançar.

Izbicki *et al.* submeteram, aleatoriamente, 42 doentes com PC dolorosa e massa inflamatória na cabeça do pâncreas ao PB (n=20) e PF (n=22). A taxa de morbilidade associada ao PB e PF foi de 20% e 9%, respetivamente. Após um período de 104 meses, os resultados obtidos no alívio da sintomatologia, qualidade de vida global, mortalidade tardia e insuficiência exócrina e endócrina, permaneceram inalterados, demonstrando a eficácia de ambas as técnicas a longo prazo.⁽⁷⁶⁾

Van der Gaag *et al.* (77), verificaram o aparecimento de insuficiência endócrina em 57% dos doentes após PB versus 33% após PF.⁽⁷⁷⁾ Estes resultados são concordantes com os de outra publicação, com 155 doentes, que revelou uma proporção significativamente mais elevada de doentes com insuficiência endócrina após PB face ao PF (32% vs. 8%).⁽⁷⁹⁾

Strate *et al.* são os responsáveis pelo ensaio comparativo de maior impacto, onde avaliaram 74 doentes durante 8.5 anos, tendo concluído que o PF e o PB permitem resultados similares em termos de qualidade de vida e controlo da dor a longo prazo. Estes procedimentos cirúrgicos são igualmente eficazes no controlo de sintomas relacionados com órgãos adjacentes e estão associados a uma taxa de mortalidade associada. Deste modo, a escolha da técnica cirúrgica depende do cirurgião e das necessidades individuais do doente.⁽⁷⁸⁾

PROCEDIMENTOS DE RESSEÇÃO (PR)

Os procedimentos de ressecção estão indicados na presença massa inflamatória da cabeça do pâncreas, com ou sem dilatação do DW, situação que ocorre em 30-50% dos indivíduos com PC.

A duodenopancreatectomia cefálica introduzida por Whipple, e a duodenopancreatectomia com preservação do piloro de Traverso-Longmire (DPPP), foram consideradas durante vários anos os procedimentos ressetivos de eleição.⁽⁸⁰⁾ No entanto, estes procedimentos foram originalmente desenvolvidos para o tratamento de neoplasias pancreáticas e periampulares e, sendo a PC uma doença benigna um tratamento tão agressivo pode ser contraproducente. Vários artigos revelam um alívio da dor a longo prazo em 75-95% dos doentes com PC submetidos a cirurgia de ressecção.^(81, 82, 83)

Duodenopancreatectomia Cefálica (DPC)

- **Procedimento de Whipple**
- **Procedimento de Traverso-Longmire**

Procedimento de Whipple

A DPC de Whipple foi, durante muitos anos, considerada o procedimento *standard* de ressecção. Consiste na ressecção em bloco do duodeno, cabeça do pâncreas, via biliar e porção distal do estômago. A DPC é um procedimento seguro e eficiente em centros altamente especializados.^(80, 84, 85) A taxa de mortalidade hospitalar é <3%, e a taxa de complicações associadas é de 20-40%.⁽⁹⁸⁾ O procedimento de Whipple, embora permita o alívio da dor e resolução eficaz de complicações em órgãos vizinhos, está associado a resultados a longo prazo pouco animadores, nomeadamente, a taxas de morbilidade elevadas (30-50%).^(80, 86, 87) A principal desvantagem da DPC é a exérese de órgãos envolventes não atingidos, como o duodeno, e a totalidade da cabeça do pâncreas, conduzindo a uma redução significativa da função exócrina e endócrina.^(80, 86, 87)

Procedimento de Traverso-Longmire

O procedimento de Traverso-Longmire foi originalmente utilizado em 1994 por Watson para o tratamento de tumores periampulares e posteriormente, em 1978, Longmire e Traverso aplicaram-no ao tratamento da PC. A DPPP visa a preservação do estômago, piloro e a primeira parte do duodeno, prevenindo o atraso do esvaziamento gástrico e a gastrite biliar que ocorrem após a sua ressecção e permitindo um estado nutricional mais favorável no pós-operatório. Pelas razões anteriormente apresentadas, a DPPP tornou-se a cirurgia de ressecção mais utilizada em doentes com PC, suplantando a DPC de Whipple.^(81, 82)

Comparação entre os Procedimentos de Whipple e Traverso-Longmire

Até à data existe apenas um ensaio comparativo retrospectivo, conduzido por Jimenez *et al.*, que integra 72 doentes com PC submetidos, aleatoriamente, a DPPP ou DPC. Os resultados obtidos no alívio da dor a longo prazo, estado nutricional e aparecimento de diabetes mellitus são semelhantes nas duas técnicas. Surpreendentemente, os doentes submetidos a DPPP apresentaram taxas mais elevadas de doença de refluxo gastroesofágico do que os submetidos a DPC. (33% vs. 12%, respectivamente).⁽⁸⁵⁾

Pancreatectomia Distal (PD)

A PD consiste na ressecção de tecido pancreático situado à esquerda das veias mesentérica superior e portal.^(88, 89) Em 1948, Eliason e Welty descreveram a primeira PD realizada em 3 doentes com PC dolorosa. Durante o período de 1960-1970, a PD foi a cirurgia mais executada no tratamento da dor abdominal no contexto de PC. Desde 1980, esta técnica foi abandonada devido à elevada incidência de insuficiência exócrina e endócrina associada a 80-95% das PD realizadas e pelo desenvolvimento de técnicas cirúrgicas menos agressivas para o tratamento de PC.^(88, 89)

A PD é um procedimento seguro, com uma taxa de mortalidade hospitalar de 0-3.8% e taxa de morbidade de 15-31%.^(80, 90, 91, 92) Os resultados publicados sobre a resolução de dor no pós-operatório e a longo prazo são divergentes. Sawyer e Frey reportam resolução da dor em 90% dos doentes com PC distal (corpo e/ou cauda, sem dilatação do DW) após PD, durante um *follow-up* de 4 anos. Estes dados enquadra-se nos valores revelados por outros estudos que reportam resolução da dor em 77-88% dos casos.^(91, 93) Hutchins *et al.* publicaram um artigo com 84 doentes submetidos a PD, com um *follow-up* de 4 anos, e reportaram a resolução da dor em 57% dos indivíduos. Ocorreu um óbito no pós-operatório e as complicações pós-cirúrgicas ocorreram em 34% dos doentes, com 6% a necessitaram de reintervenção precoce. A taxa de mortalidade tardia, durante este período de *follow-up*, foi de 10%. Quase metade dos doentes tornaram-se diabéticos num período de 27 meses, o que ficou relacionado com o grau de ressecção de parênquima efetuado.⁽⁹⁴⁾

Pancreatectomia Total (PT)

A PT é um procedimento radical que consiste na remoção total do pâncreas, sendo raramente utilizada no tratamento da PC dolorosa. As possíveis indicações para este tratamento são: uma intervenção cirúrgica anterior falhada ou a presença de dor incapacitante com falência exócrina e endócrina completa associada.^(91, 94) Com a introdução do transplante pancreático aumentou, novamente, o interesse pela PT como modalidade terapêutica no último estadio na PC.^(90, 91, 92)

Comparação entre Procedimentos Cirúrgicos de Ressecção (PR) e Mistos (PM)

A comparação entre as técnicas cirúrgicas mistas (PB e PF) e de ressecção (DPC e DPPP), representa um dos temas mais abordados em publicações científicas sobre o tratamento da PC.

Klempa *et al.* reportaram taxas de morbimortalidade semelhantes nas duas técnicas, no entanto, 100% dos doentes submetidos a PM permaneceram assintomáticos após 3.5-5 anos, enquanto, 29% dos submetidos a PR sofreram recidiva da dor. O aumento do índice de massa corporal (IMC) nos doentes que realizaram PM foi superior, com 80% dos doentes com IMC normal durante o *follow-up*, enquanto que apenas 29% do grupo do PR alcançou o mesmo resultado. ⁽⁸⁰⁾ Buchler *et al.* provaram que 6 meses após a cirurgia, os doentes tratados com PM apresentavam um aumento de peso superior face ao grupo da DPPP (4.4±1.0 Kg vs. 2.1± 1.2 Kg, respetivamente) e o alívio da dor também foi superior (74% vs. 47%, respetivamente). ⁽⁸⁵⁾ Makowiec *et al.* concluíram que o tempo de cirurgia nos PM é inferior ao da DPC (368 min. vs. 435 min., respetivamente) e o aumento de peso é mais significativo com os PM. ⁽⁹⁵⁾ No estudo realizado por Witzigmann *et al.*, os doentes que realizaram PM alcançaram melhor qualidade de vida. ⁽⁸⁶⁾ Esta situação foi posteriormente confirmada num ensaio prospetivo dirigido por Mobius *et al.*, onde sublinham a superioridade do PB face à cirurgia de Whipple (DPC) em termos de qualidade de vida e diminuição da dor abdominal a longo prazo. ⁽⁹⁶⁾ Uma revisão sistemática de 4 ensaios que comparam os PM com a DPC demonstrou que não havia diferenças significativas em termos de alívio da dor no pós-operatório, morbidade geral e desenvolvimento de fistulas pancreáticas pós-operatórias entre as duas técnicas. Apenas se verificou em relação ao PF uma redução significativa do tempo de cirurgia, atraso do esvaziamento gástrico, duração do internamento hospitalar e necessidade de transfusões sanguíneas perioperatórias comparativamente à DPC. O grupo submetido aos PM alcançou uma qualidade de vida e aumento de peso no pós-operatório superior comparativamente ao grupo de DPC. ⁽⁹⁷⁾ Um ensaio controlado que compara o PF com a DPPP, revelou uma taxa de morbidade inferior para a primeira técnica (19% vs. 53%, respetivamente), no entanto, após um período de 24 meses, os dois grupos apresentavam resultados semelhantes no alívio da dor (94% vs. 95%, respetivamente). O impacto na qualidade de vida foi superior com o PF (71% vs. 43%, respetivamente). ⁽⁸²⁾

Face aos resultados apresentados existe uma forte superioridade dos procedimentos cirúrgicos mistos em relação às duodenopancreatectomias clássicas (DPC e DPPP).

Comparação entre o Tratamento Endoscópico e Cirúrgico

Dite *et al.* publicaram um estudo com 140 doentes com PC dolorosa avançada aleatoriamente distribuídos entre o TE (sem LOCE) e o TC. No primeiro ano de *follow-up*, os resultados obtidos no alívio da sintomatologia dolorosa foram semelhantes nos dois grupos (92.1% vs. 92.2%, respectivamente). No entanto, após 5 anos, a percentagem de doentes assintomáticos era superior no grupo da cirurgia (86.2% TC vs. 65.1% TE), assim como o aumento de peso dos doentes (47% TC vs. 28% TE).⁽⁹⁾ Quando avaliado o impacto na resolução da dor, nenhuma das opções se mostrou inteiramente satisfatória, no entanto, os procedimentos cirúrgicos tendem a ser superiores aos endoscópicos, como demonstrado na publicação anterior.

O estudo prospetivo elaborado por Cahen *et al.* avaliou o benefício clínico da drenagem cirúrgica e da DE. Submeteu, aleatoriamente, 39 doentes com PC avançada a TE multimodal (incluindo LOCE) e a PJJ. Após 24 meses de *follow-up*, a proporção de doentes que permanecia assintomática era superior no grupo da PJJ (75 vs. 32%, respetivamente). Os indivíduos tratados cirurgicamente necessitaram de menos procedimentos subsequentes e beneficiaram de um aumento superior na qualidade de vida. Os autores concluíram que a drenagem cirúrgica é mais eficaz que a DE no tratamento de obstrução do DW.⁽⁷⁾

Uma publicação recente também reforçou a superioridade da drenagem cirúrgica, relatando que, após um *follow-up* de 79 meses, o alívio da dor foi superior nos doentes tratados cirurgicamente (83.5% TC vs. 67% TE). Os doentes submetidos a DE necessitaram de mais procedimentos adicionais de drenagem (68% TE vs. 5% TC) e metade destes foi, posteriormente, submetido a cirurgia. Nenhum indivíduo que realizou cirurgia desenvolveu obstrução recorrente do DW. Por outro lado, não foram identificadas diferenças na qualidade de vida, função pancreática, período de internamento e custos entre os dois tratamentos.⁽⁹⁹⁾

O TE constitui uma forma de tratamento menos invasiva e apresenta a vantagem de ser facilmente reproduzido. Atualmente, a DE do DW é exequível em praticamente todos os doentes, mesmo naqueles com hipertensão portal e outras comorbilidades associadas. Apesar de proporcionar resultados a longo prazo inferiores ao TC, provou ser um tratamento seguro e uma alternativa eficaz à cirurgia, principalmente, em indivíduos com contra-indicações ou que rejeitam o TC, e por outro lado, pode prever a resposta ao TC. A relutância de alguns médicos em considerar o TC como primeira opção na PC pode ser explicada pela morbimortalidade relativamente alta associada a estes procedimentos, 18-53% e 0-5%, respetivamente, para procedimentos de ressecção e taxa de mortalidade de 0-4% nos procedimentos cirúrgicos de drenagem.⁽⁹⁷⁾ Em contraste, as taxas de morbimortalidade do TE são 3-9% e 0-0,5% respetivamente.^(12, 27)

Metas Futuras

Tratamento endoscópico

Como foi referido ao longo deste trabalho, o TE representa atualmente uma alternativa bastante atrativa ao TC. No entanto, a sua aplicação no tratamento da PC é relativamente recente, e como tal, existem ainda algumas incertezas associadas a determinados procedimentos endoscópicos e muitos necessitam ainda de maior suporte através de ensaios e estudos científicos, de forma a poderem ser amplamente utilizados.

O tratamento de cálculos pancreáticos é hoje realizado com o recurso a LOCE, no entanto, o seu impacto na disfunção endócrina e exócrina ainda não é consensual. A publicação de estudos sobre o impacto da LOCE na diabetes mellitus são necessários de forma a clarificar os seus benéficos. É provável que a intervenção precoce em doentes com cálculos pancreáticos possa modificar o curso da doença e evitar a necessidade de cirurgia no futuro, assim como, prevenir ou minimizar a disfunção endócrina e exócrina. É também imperativo que se proceda ao desenvolvimento e posterior validação de critérios de seleção de doentes para tratamento com LOCE em monoterapia ou combinada com CPRE.

Relativamente ao tratamento temporário de estenoses no DW é imprescindível a elaboração de ensaios que comparem a colocação de PPU, PPM e PMA. O tratamento de EB através da colocação de PMA é uma técnica, aparentemente, com elevado potencial, no entanto, carece de *guidelines* que definam a duração do tratamento e comparem a eficácia da colocação de PMA com a drenagem cirúrgica.

A ecoendoscopia representa um grande avanço no TE da PC. A sua utilização como método de diagnóstico e tratamento é relativamente recente, o que justifica a necessidade de mais informação sobre a segurança e eficácia a longo prazo da drenagem transmural do DW guiada por ecoendoscopia.

Conclusão

Apesar da vasta disponibilidade de procedimentos médicos, endoscópicos e cirúrgicos, o tratamento da dor na PC permanece um desafio médico, principalmente devido à falta de protocolos de tratamento baseados na evidência.

Atualmente, aposta-se numa abordagem conservadora nos estádios precoces da doença, com recurso a analgésicos não opióides e opióides. Eventualmente, no estádio final da doença, os doentes serão encaminhados para TC, perante a ausência de melhoria dos sintomas com o uso prolongado de analgésicos ou após múltiplas intervenções endoscópicas. A abordagem por estádios (“step-up”) prevalece na maioria das situações, mesmo após 3 publicações terem demonstrado que 40-75% dos doentes com PC irá necessitar de cirurgia no decurso da doença e apesar de ter sido definido, num estudo de grande impacto, que o TC em estádios avançados, é mais eficaz que o TE. ^(10, 11, 24, 100) Embora inicialmente, o tratamento médico reduza ou elimine, ainda que transitoriamente, a sintomatologia em alguns doentes, não exerce nenhum impacto na progressão da doença, além disso, o tratamento de longa duração com opióides pode conduzir a tolerância, dependência e efeitos adversos. Dois artigos demonstraram que o uso pré-operatório de opióides impede um alívio completo e sustentado da dor após TE ou TC. ^(10, 62) Negi *et al.* defendem que os doentes devem ser referenciados para TC antes de necessitarem de analgésicos opióides para alívio da dor abdominal. Esta situação foi confirmada por Ahmed Ali *et al.*, que concluíram que a dor com duração superior 3 anos, a realização de mais de 5 intervenções endoscópicas e o uso diário de opióides estão, independentemente, associados a dor pancreática severa persistente após TC ou TE. ⁽⁷⁰⁾ São cada vez mais as evidências que defendem uma intervenção cirúrgica precoce em detrimento da atual abordagem por estádios. Os benefícios da abordagem cirúrgica precoce estão demonstrados através do controlo sustentado da sintomatologia dolorosa e melhoria da função pancreática a longo prazo.

O *timing* ideal para a realização de cirurgia permanece um dilema clinicamente importante e é imprescindível que se realizem mais estudos e ensaios, de forma a desenvolver *guidelines* mais abrangentes para o tratamento da PC. Atualmente está a decorrer um ensaio organizado pela *Dutch Pancreatitis Study Group* denominado *ESCAPE (Early Surgery versus Optimal Current Step-up Practice for Chronic Pancreatitis trial; ISRCTN45877994)*, que está a averiguar os possíveis benefícios de uma abordagem cirúrgica precoce no alívio da dor abdominal, função pancreática e qualidade de vida comparativamente à atual abordagem por estágios. Os participantes são doentes com PC dolorosa e DW dilatado, medicados com analgésicos opióides, referenciados, aleatoriamente, para uma abordagem cirúrgica precoce ou para a atual abordagem por estádios. ⁽¹⁰¹⁾

Referências Bibliográficas

1. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, et al (2010). Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*, 42 (Suppl. 6): S381-406.
2. Yadav D, Lowenfels A (2013). The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144: 1252-1261.
3. Jupp J, Fine D, Johnson C (2010). The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24: 219-231.
4. Muñoz J E (2010). Diagnosis of chronic pancreatitis: functional testing. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24: 233-241.
5. Martínez J, Abad-González A, Aparicio J R, Aparisi L, et al (2013). The Spanish Pancreatic Club recommendations for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology*, 13: 8-17.
6. Issa Y, Van Santvoort H C, Van Goor H, Bruno M J, Boermeester M A (2013). Surgical and Endoscopic Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis: A Multidisciplinary Update. *Digestive Surgery*, 30: 35-50.
7. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Lameris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ: Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676–684.
8. Oza VM, Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *WJGE* 2013; 5:19-28
9. Rosch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Ell C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdziarra V, Soehendra N: Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34: 765–771.
10. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, Costamagna G, ostea F, Deviere J, Eisendrath P, Lakhtakia S, Reddy N, Fockens P, Ponchon T, Bruno M: Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012;
11. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittlet A, Spera G, Giostra E, Mutignani M, De Maertelaer V, Devière J: Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545–552.
12. Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M, Le MO, Baize M, Vandermeeren A, Hookey L, Deviere J: Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 223–230.
13. Weber A, Schneider J, Neu B, et al. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: A 5 year follow-up study. *WJG* 2013; 19: 715-720
14. Delhaye M: Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic stones. *UpToDate* 2013.
15. Sauerbruch T, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G: Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones. *Gut* 1989; 30: 1406–1411.
16. Farnbacher MJ, Schoen C, Rabenstein T, Benninger J, Hahn EG, Schneider HT: Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 501–506.
17. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, Igarashi Y, Nakamura Y, Atomi Y: Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. *Pancreas* 2005; 30: 26–30.
18. Guda NM, Partington S, Freeman ML: Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP* 2005; 6: 6–12.
19. Nguyen-Tang T, Dumonceau J-M. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010
20. Tandan M, Reddy DN, Santosh D, Vinod K, Ramchandani M, Rajesh G, Rama K, Lakhtakia S, Banerjee R, Pratap N, Venkat RG: Extracorporeal shock wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi – a large single center experience. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 143–148.
21. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, Igarashi Y, Nakamura Y, Atomi Y: Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. *Pancreas* 2005; 30: 26–30.

22. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, Cremer M: Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 1992; 102: 610–620
23. Rosch T, Daniel S, Scholz M, Huibregtse K, Smits M, Schneider T, Ell C, Haber G, Riemann JF, Jakobs R, Hintze R, Adler A, Neuhaus H, Zavoral M, Zavada F, Schusdziarra V, Soehendra N: Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34: 765–771.
24. Ponchon T, Bory RM, Hedelius F, Roubein LD, Paliard P, Napoleon B, Chavaillon A: Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 452–456.
25. Tadenuma H, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuchiya S, Kobayashi A, Nakamura K, Sakurada R, Saisho H: Long-term results of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1128–1135.
26. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Lameris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ: Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676–684.
27. Ishihara T, Yamaguchi T, Seza K, Tadenuma H, Saisho H: Efficacy of S-type stents for the treatment of the main pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 744–750.
28. Vitale GC, Cothron K, Vitale EA, Rangnekar N, Zavaleta CM, Larson GM, Binford J, Hammond B: Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2004; 18: 1431–1434.
29. Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M, Le MO, Baize M, Vandermeeren A, Hookey L, Deviere J: Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 223–230.
30. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, Born P, Schmid RM, Prinz C: Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas* 2007; 34: 287–294.
31. Smits ME, Badiga SM, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K: Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 461–467
32. Cremer M, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Vandermeeren A: Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients *Endoscopy* 1991; 23: 171–176.
33. Ashby K, Lo SK: The role of pancreatic stenting in obstructive ductal disorders other than pancreas divisum. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 306–311.
34. Freeman ML, Overby C, Qi D: Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 8–14.
35. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbrielli A, Spada C, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006; 38: 254e9.
36. Nguyen-Tang T, Dumonceau J-M. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010
37. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 363–370
38. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U et al. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 614–621
39. Andrén-Sandberg A, Dervenis C. Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part II: natural history. *JOP* 2004; 5: 64–70
40. Kozarek RA, Brandabur JJ, Ball TJ, Gluck M, Patterson DJ, Attia F, France R, Traverso LW, Koslowski P, Gibbons RP: Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 496–500.50
41. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE et al. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;
42. Barthet M, Lamblin G, Gasmi M et al. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 245–252
43. Park DH, Lee SS, Moon S-H et al. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 2009; 41: 842–848
44. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635–643

45. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006; 38: 355–359
46. Varadarajulu S, Trevino J, Wilcox CM et al. Randomized trial comparing EUS and surgery for pancreatic pseudocyst drainage. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB116–AB116
47. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg* 2003; 20:
48. Abdallah AA, Krige JEJ, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 421–428
49. Weber A, Schneider J, Neu B, et al. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: A 5 year follow-up study. *WJG* 2013; 19: 715–720
50. Tandan M, Reddy ND. Management of chronic pancreatitis: role of endoscopic therapy. *J Digestive Endoscopy* 2012
51. Mahajan A, Ho H, Sauer B, Phillips M S, Shami VM, Ellen K, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: mid term evaluation. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 303e9.
52. van Loo ES, van Baal MC, Gooszen HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB: Long-term quality of life after surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010; 97: 1079–1086.
53. Ammann RW, Muellhaupt B: The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132–1140.
54. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G: Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984; 86: 820–828.
55. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMaggio EP: The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481–1487.
56. Coffey RC: XVII. Pancreato-enterostomy and pancreatectomy: a preliminary report. *Ann Surg* 1909; 50: 1238–1264.
57. Link G: V. The treatment of chronic pancreatitis by pancreatostomy: a new operation. *Ann Surg* 1911; 53: 768–782.
58. DuVal MK Jr: Caudal pancreatico-jejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg* 1954; 140: 775–785.
59. Puestow CB, Gillesby WJ: Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *AMA Arch Surg* 1958; 76: 898–907.
60. Partington PF, Rochelle RE: Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 1960; 152: 1037–1043.
61. van der Gaag NA, Gouma DJ, van Gulik TM, Busch OR, Boermeester MA: Review article: surgical management of chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(suppl2):221–232.
62. van der Gaag NA, van Gulik TM, Busch OR, Sprangers MA, Bruno MJ, Zevenbergen C, Gouma DJ, Boermeester MA: Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 255: 763–770.
63. Rios GA, Adams DB, Yeoh KG, Tarnasky PR, Cunningham JT, Hawes RH: Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 223–229.
64. Bradley 3rd EL: Long-term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1987; 153(2): 207–213.
65. Holmberg JT, Isaksson G & Ihse I. Long term results of pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160(4): 339–346.
66. Greenlee HB, Prinz RA & Aranha GV. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg* 1990; 14(1): 70–76.
67. Delcore R, Rodriguez FJ, Thomas JH, Forster J, Hermreck AS: The role of pancreaticojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts. *Am J Surg* 1994; 168: 598–601.
68. Frey CF, Smith GJ: Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 701–707
69. Frey CF, Amikura K: Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 220: 492–504.
70. Negi S, Singh A, Chaudhary A: Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010; 97: 1087–1095.

71. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Buchler MW: Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999; 230: 512–519
72. Gestic MA, Callejas-Neto F, Chaim EA, Utrini MP, Cazzo E, Pareja JC: Surgical treatment of chronic pancreatitis using Frey's procedure: a Brazilian 16-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 263–271.
73. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Buchler MW: Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann Surg* 1999; 230: 512–519.
74. Buchler MW et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995; 169(1): 65–69.
75. Buchler MW et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: Long-term results. *J Gastrointest Surg* 1997; 1(1): 13–19.
76. Izbicki JR, Bloechle C: Drainage operation as therapeutic principle of surgical organ saving treatment of chronic pancreatitis. *Chirurg* 1997; 68: 865–873.
77. Gestic MA, Callejas-Neto F, Chaim EA, Utrini MP, Cazzo E, Pareja JC: Surgical treatment of chronic pancreatitis using Frey's procedure: a Brazilian 16-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 263–271.
78. Strate Tet al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241(4): 591–598.
79. van Loo ES, van Baal MC, Gooszen HG, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB: Long-term quality of life after surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010; 97: 1079–1086.
80. Klempa I et al. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving
81. Frey CF, Andersen DK: Surgery of chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2007; 194:S53–S60.
82. Izbicki JR, Bloechle C: Drainage operation as therapeutic principle of surgical organ saving treatment of chronic pancreatitis. *Chirurg* 1997; 68: 865–873.
83. Izbicki JR et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1995; 221(4): 350–358.
84. Sakorafas GH et al. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis: long-term results in 105 patients. *Arch Surg* 2000; 135(5): 517–523.
85. Jimenez RE et al. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231(3): 293–300.
86. Witzigmann H et al. Outcome after duodenum-preserving pancreatic head resection is improved compared with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Surgery* 2003; 134(1): 53–62.
87. Belina F, Fronek J & Ryska M. Duodenopancreatectomy versus duodenum-preserving pancreatic head excision for chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5(6): 547–552.
88. DuVal MK Jr: Caudal pancreatico-jejunostomy for chronic relapsing pancreatitis. *Ann Surg* 1954; 140: 775–785.
89. Puestow CB, Gillesby WJ: Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *AMA Arch Surg* 1958; 76: 898–907.
90. Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP: Surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6:121–133.
91. Heise JW, Katoh M, Luthen R, Roher HD: Long-term results following different extent of resection in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 864–868.
92. -Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, Tomazic A, Bruns CJ, Busch OR, Farkas S, Belyaev O, Neoptolemos JP, Halloran C, Keck T, Niedergethmann M, Gellert K, Witzigmann H, Kollmar O, Langer P, Steger U, Neudecker J, Berrevoet F, Ganzera S, Heiss MM, Luntz SP, Bruckner T, Kieser M, Buchler MW: Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1514–1522.
93. White SA, Sutton CD, Weymss-Holden S, Berry DP, Pollard C, Rees Y, Dennison AR: The feasibility of spleen-preserving pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179: 294–297.
94. Hutchins RR, Kojodjojo P, Ho R, Bani-Hani A, Snooks SJ: Short and long-term outcome of pancreatic surgery in a district general hospital. *J R Coll Surg Edinb* 2002; 47: 548–551.
95. Makowiec FR, Hopt UT & Adam U. Randomized controlled trial of Whipple vs. duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995; 169: 65–69.

96. Mobius CMD, Uhlmann D, Gump K et al. Five-year follow-up of a prospective non-randomized study comparing the duodenum-preserving pancreatic head resection with the classical Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392(3): 359–364.
97. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Buchler MW, Seiler CM: Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 950–961.
98. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, Novotny I: A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553–558..
99. Hirota M, Asakura T, Kanno A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Unno J, Ito H, Ariga H, Masamune A, Satoh K, Motoi F, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T: Long-period pancreatic stenting for painful chronic calcified pancreatitis required higher medical costs and frequent hospitalizations compared with surgery. *Pancreas* 2011; 40: 946–950.
100. Sarner M & Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25(7): 756–759
101. Ahmed Ali U1, Issa Y, Bruno MJ, van Goor H, van Santvoort H, Busch OR, Dejong CH: Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:49.