
PANCREATITE AGUDA

PLINIO BOVE *

Sob a denominação genérica de pancreatite aguda ou pancreopatia aguda, agrupam-se tôdas as condições mórbidas agudas que atingem a glândula pancreática, embora elas sejam produzidas por diferentes agentes etiológicos e diferentes mecanismos patogênicos. Compreende-se, por isso, a utilidade de adjetivar cada caso particular de modo a caracterizá-lo quanto à sua origem, evolução ou tipo de lesão histopatológica.

Por outro lado, é conveniente frisar que a divisão das pancreopatias em agudas e crônicas, como se fôsem duas afecções diversas, é arbitrária e só se justifica pelas vantagens práticas e didáticas que apresenta. Na realidade, a divisão caracteriza apenas os aspectos evolutivos, ou diferentes tipos de lesões patológicas. Na maioria dos casos, a pancreopatia evolui por crises agudas, que levam gradativamente a glândula à fibrose, característica do estágio crônico. Nesta fase da doença podem sobrevir crises agudas, fazendo com que em um mesmo doente se encontrem simultaneamente lesões pancreáticas crônicas e agudas. Aliás, segundo Dreiling²⁶, em um mesmo pâncreas, o tipo de lesão pode variar largamente de uma área para outra.

Ainda que, até certo ponto, pode-se admitir sobreposição do agente etiológico com a lesão anatômica e o quadro clínico, parece fora de dúvida que manifestações clínicas semelhantes podem ser ocasionadas por fatores etiológicos diferentes. No que tange às pancreatites agudas e crônicas, é consenso unânime que ambas podem reconhecer agentes etiológicos comuns. Assim, muitos dos agentes etiológicos aqui citados como responsáveis pelas pancreatites agudas são os mesmos que encontramos no capítulo das pancreatites crônicas.

ETIOPATOGENIA

A patogenia geral dos processos inflamatórios biliopancreáticos já foi explanada em outra parte dêste grupo de trabalhos, razão pela qual nos limitaremos a estudar a etiologia da pancreopatia aguda, fazendo referência, apenas, ao mecanismo patogênico pelo qual cada agente etiológico atua.

São numerosos os fatores etiológicos que, isolada ou conjuntamente, são capazes de desencadear o processo pancreático agudo.

* Professor Assistente do Departamento de Cirurgia, 3.ª Divisão (Prof. Eurico da Silva Bastos), da Faculdade de Medicina de S. Paulo, Universidade de S. Paulo.

A fim de facilitar nossa explanação e permitir ao leitor melhor compreensão do conjunto do problema, dividiremos os elementos etiológicos em categorias, agrupando em cada uma delas os que se assemelham por sua natureza ou modo de ação.

Afecções de órgãos vizinhos — As úlceras pépticas penetrantes no parênquima pancreático, assim como os divertículos duodenais com peridiverticulite, podem provocar processo inflamatório localizado na glândula pancreática. Trata-se, sem dúvida, de eventualidade relativamente rara e de significado clínico limitado. O tecido pancreático comprometido pode ser sede de processo inflamatório agudo, mas a regra é encontrar proliferação de tecido fibroso.

Traumatismos acidentais, penetrantes ou subcutâneos do pâncreas podem desencadear crises inflamatórias agudas, geralmente do tipo hemorrágico e necrótico. Quando o agente agressor lesa o sistema canalicular do pâncreas, o suco pancreático passa para o tecido intersticial e periglandular. Os vasos que irrigam o órgão também são lesados pelo traumatismo ou pela própria ação do suco pancreático extravasado. Dêste modo, dois dos elementos necessários à eclosão do processo agudo acham-se presentes: o extravasamento de suco pancreático e o comprometimento da irrigação da glândula. O processo inicia-se com edema ou edema e hemorragia, que rapidamente passa à necrose em extensão variável. A evolução varia de um caso para outro e depende de diversos fatores: calibre dos canais comprometidos, tipo de lesão desses canais, grau de comprometimento vascular, capacidade defensiva dos tecidos atingidos pelos enzimas pancreáticos. Se o canal lesado é de calibre conspícuo e capaz de débito significativo e se existe dificuldade ao escoamento da secreção pancreática pelas vias normais, é quase certo que o caso evoluirá para a formação de pseudocisto pancreático (traumatismo não penetrante) ou fístula (traumatismo penetrante). Aliás, o mesmo pode ocorrer em qualquer caso de necrose pancreática, independentemente de sua origem.

Processos semelhantes, porém de âmbito mais restrito e de incidência menor, podem sobrevir em operações gástricas, duodenais ou outras em que o pâncreas é envolvido nas manobras cirúrgicas. Nas operações biliares, a ocorrência de pancreopatia aguda é, sem dúvida, mais freqüente, mas não depende de trauma direto sobre o pâncreas e sua gênese se processa por outro mecanismo.

A incidência da pancreopatia aguda traumática varia de uma estatística para outra, entre limites relativamente amplos. Em trabalho publicado anteriormente, o traumatismo constituiu agente etiológico em 5% dos casos por nós estudados¹⁰.

Infecções e infestações — No decurso de certas viroses pode sobrevir inflamação aguda do pâncreas, provocada pela ação direta do vírus sobre o tecido pancreático. Atualmente tem-se como certo que o pâncreas pode ser atacado na parotidite urliana, na hepatite epidêmica e na mononucleose infecciosa. Em geral, a pancreopatia provocada por êsses vírus é do tipo edematoso e seu prognóstico, mesmo nos casos com manifestações clínicas exuberantes, é bom. O diagnóstico, geralmente, é fácil, em virtude das manifestações gerais e locais características de cada virose. Apenas nos casos de hepatite, em que a icterícia está presente, o médico menos avisado poderia confundir

a doença com tumor da cabeça do pâncreas (icterícia e aumento de volume do pâncreas).

O pâncreas poderá, eventualmente, ser sede de processo inflamatório agudo durante o curso de doenças agudas provocadas por bactérias.

Têm sido relatados casos de pancreopatia aguda no decurso de febre tifóide, escarlatina e septicemias⁸. Nestes casos, a complicação pancreática sombreia o prognóstico, não só por traduzir a gravidade da infecção e a deficiente defesa do organismo como, também, pela possibilidade de supuração da glândula. Nas septicemias, o comprometimento pancreático tem sido relatado somente em casos fatais.

A fim de evitar omissão citaremos, aqui, as pancreopatias de origem luetica e tuberculosa. Embora cada vez mais raras e ainda que sua evolução assuma caráter crônico, não está fora de possibilidade a eclosão de crise pancreática aguda no decurso dessas infecções. A blastomicose também deve ser lembrada como possível fator etiológico.

No Brasil, assume especial interêsse a infestação do pâncreas pelo *Schistosoma mansoni*. Até o presente, a localização pancreática da esquistossomose aparece na literatura como raridade; contudo, dada a alta incidência da moléstia em nosso país, uma pesquisa cuidadosa poderá demonstrar a existência de maior número de casos dessa natureza.

Só excepcionalmente podemos considerar os germes que atingem o pâncreas por via canalicular como agentes primários de pancreopatia aguda. Este evento pode ocorrer nas pancreopatias supurativas conseqüentes à infecção biliar^{9, 10}.

Hereditarietà — O pâncreas pode ser sede de processo patológico crônico, com possíveis manifestações agudas, em diversas entidades nosológicas que se transmitem segundo características mendelianas não ligadas ao sexo. A incidência dessas afecções é geralmente muito baixa, sendo que algumas delas constituem apenas curiosidades clínicas. Citaremos, aqui, a pancreatite hereditária ou aminacidúrica^{3, 19}, a hiperlipemia essencial, a mucoviscidose ou doença fibrocística e possivelmente a hemocromatose.

Hiperparatireoidismo — Trabalhos recentes^{20, 37, 46, 58}, permitem admitir a existência de correlação etiológica entre hiperparatireoidismo e pancreopatia. Os distúrbios metabólicos oriundos da secreção exagerada de hormônio paratireoidiano seriam responsáveis por alterações tissulares do pâncreas com fibrose e formação de cálculos. Oclusões canaliculares, conseqüentes à fibrose ou à litíase, ou outro mecanismo direto, explicariam a patogenia dos surtos pancreáticos agudos que podem se manifestar no decurso da afecção.

Corticoterapia — Experimental e clinicamente está demonstrado que o ACTH e os corticosteróides provocam lesões pancreáticas acompanhadas, frequentemente, de esteatonecrose periglandular. Os estudos de Challis e col.¹⁸ levam a pensar que a hiperamilasemia do *stress* seja conseqüência da ação sobre o pâncreas de corticosteróides liberados em excesso devido ao estímulo hipofisário anormal. Carone e Liebour¹⁷ encontraram pancreatite aguda em pacientes submetidos a corticoterapia. Dreiling e col.²⁵ verificaram diminuição da secreção externa do pâncreas em virtude da administração de corticos-

teróides e ACTH e interpretaram êsse fato como conseqüente a lesão acinar. Outros trabalhos relativos a êste assunto^{5, 63} corroboram a crença de possível papel etiológico dos corticosteróides nas pancreatites agudas e, por essa razão, deve-se suspeitar de crise pancreática aguda sempre que um paciente submetido a corticoterapia ou em *stress* apresente quadro clínico sugestivo.

Agentes tóxicos e medicamentosos — Segundo a opinião de diversos autores existem diversas substâncias capazes de causar dano ao pâncreas, embora se desconheça o mecanismo responsável. Entre as substâncias que se acredita capazes de provocar crises pancreáticas agudas, podemos citar: o chumbo (Pellé, cit. por Piulachs⁵⁷), o arsênico^{14, 56}, o álcool metílico¹⁴, a isoniacida²⁴, a clortalidona³⁹, o sulfametiasol². Deve-se, assim, quando se procura estabelecer a causa de uma pancreatite aguda, ter em mente a necessidade de verificar se o paciente esteve em contato com substâncias tóxicas ou se fez uso dos medicamentos aludidos.

Álcool — É quase unanimemente aceito que o álcool etílico constitui um dos mais importantes agentes etiológicos das pancreopatias. A lista dos autores que apoiam esta opinião é demasiadamente longa para ser aqui citada. Entre os poucos autores que negam a possibilidade de lesão pancreática pela ação do álcool temos que destacar Leger e Brehant⁴¹. Acreditamos ser difícil concordar com êste ponto de vista, que, aliás, é sustentado por seus autores com argumentos pouco convincentes. Os doentes desta categoria, geralmente fazem uso de bebidas alcoólicas de maneira precoce, regular e intensa. No fim de alguns anos surgem os primeiros surtos de pancreopatia aguda, geralmente após ingestão excessiva de bebida alcoólica. Progressivamente, os surtos pancreáticos agudos se amiam, até que a sintomatologia se torna permanente, com reagudizações irregulares.

A ação do álcool se faz diretamente sobre o tecido glandular e independe de obstáculo canalicular. Possivelmente o álcool diminui a formação de anti-fermento proteolítico, tornando a glândula indefesa contra a ação digestiva dos enzimas pancreáticos por ela produzido. A repetição das crises pancreáticas agudas promove, no fim de alguns anos, intensa fibrose glandular com oclusão dos canais excretores e retenção de suco pancreático sob regime de hiperpressão. Nesta fase, a hipertensão e a estase tornam-se permanentes e são responsáveis pela dor abdominal contínua, náuseas, vômitos e distúrbios digestivos que a caracterizam. A ocorrência de litíase pancreática não é rara nas pancreopatias alcoólicas. Mesmo durante o período de cronicidade da doença, surtos de pancreopatia aguda podem eclodir em conseqüência da ingestão de álcool.

Carência protéica crônica — A proteinopenia crônica ocasionalmente pode determinar a fibrose do pâncreas assim como crises pancreáticas agudas e mesmo necrose. Êste tipo de lesão pancreática dificilmente poderia ser encontrado nos casos de subnutrição em que a dieta ainda que insuficiente, é qualitativamente bem equilibrada. A observação parece demonstrar que a pancreopatia nutricional²¹ aparece em pacientes submetidos durante longo tempo a uma dieta deficiente em proteínas, mas de valor calórico normal. Há acôrdo entre os autores em relação ao fato de ser possível a existência de pancreopatia nos pacientes portadores de afecções que se acompanham de deficit pro-

téico. É o que ocorre no Kwashiokor, no esprue, na colite ulcerativa, na enterite crônica e em certos casos de cirrose hepática.

Fatores vasculares — Pancreopatia aguda provocada por arteriosclerose dos vasos pancreáticos ou seus troncos vasculares e mesmo da aorta tem sido descrita na literatura de modo esporádico e é citada em todos os tratados e trabalhos de revisão do assunto^{50, 60, 61}. Contudo, dada a riqueza da vascularização pancreática e em vista da alta incidência de alterações vasculares em pessoas que ultrapassaram os 40 anos, é prudente manter certa reserva ao se aceitar o fator vascular como causa primária da pancreatite aguda.

Entretanto, as experiências de Popper, Necheles e Russell⁶⁰ e a observação clínica, que mostra maior incidência de necrose pancreática na segunda metade da vida, permitem aceitar facilmente o efeito agravante das alterações vasculares sobre pancreopatias desencadeadas por outras causas. A isquemia pancreática oriunda de espasmos arteriais emocionais ou reflexos (oclusão coronariana, cólicas biliares, vômitos) choque e hipotensão, trombozes e embolias arteriais ou outra causa qualquer capaz de diminuir o aporte de sangue à glândula, determinam diminuição da sua capacidade defensiva, tornando-a mais suscetível à ação dos fermentos proteolíticos. É possível que os anti-fermentos proteolíticos que protegem a glândula contra a ação enzimática sejam trazidos por via sangüínea, o que permitiria interpretação satisfatória da experiência de Popper e col.⁶⁰

Parece ser inegável a importância do fator vascular no agravamento das crises pancreáticas agudas⁴⁸.

Alergia — Pancreopatia aguda experimental tem sido provocada desde Couvelaire²³, através do fenômeno de Sanarelli-Schwartzman. Recentemente, Thal⁶⁴ repetiu as experiências anteriores em interessante trabalho experimental.

Contudo, ainda que a pancreopatia alérgica aguda possa ser produzida experimentalmente, não podemos afirmar a existência e a importância do fator alérgico em clínica. O achado de pancreopatias agudas em pacientes portadores de afecções alérgicas de outros órgãos constitui apenas presunção de identidade etiológica. Estão nesta categoria os casos relatados por Ackermann¹, Brodie e Ficarra¹⁶, Mallet-Guy, Feroldi e Reboul⁴⁵, Becker⁴, Bockus⁸. Evidência maior existe apenas em dois casos citados por Dreiling²⁶, em que a biópsia revelou edema e infiltrado eosinófilo do pâncreas.

Auto-imunidade ou auto-agressão — Doenças auto-imunológicas provocadas pela produção de anticorpos anti-órgãos, apresentam interesse atual indiscutível. Pancreopatias crônicas recidivantes, em que a doença evolui por crises pancreáticas agudas poderiam ser causadas por anticorpos antipâncreas, oriundos da disseminação sangüínea de partículas de tecido pancreático durante a crise aguda³¹.

O fato de ter sido demonstrada a existência de um ou mais anticorpos capazes de precipitar o homogeinado pancreático homólogo e o encontro de antígeno pancreático circulante, em paciente com pancreatite ou carcinoma do pâncreas, levam a pensar na possibilidade desta etiopatogenia. Nesses casos, é habitual a concomitância de hipergamaglobulinemia. Geevarghese, Pillai e Pitchumoni³³ atribuem esta patogenia às pancreopatias hereditárias.

Os estudos sobre esse assunto ainda não atingiram fase definitiva e será necessário mais tempo, assim como novas investigações para se aquilatar sua real importância.

Fatores canaliculares — Parece fora de dúvida que a pancreatite aguda pode resultar de distúrbios da canalização pancreática ou biliopancreática. A oclusão da ampola de Vater, por cálculos ou papilite, ou a oclusão de ductos pancreáticos por diversas causas, são responsáveis pelo desencadeamento de processo pancreático agudo de diversas naturezas e nos quais o mecanismo patogênico nem sempre é perfeitamente o mesmo.

Três modalidades devem ser consideradas: hipotonia de Oddi com incontinência papilar, estenose da ampola de Vater e a estenose ou oclusão do ducto de Wirsung.

a) A hipotonia do Oddi, com incontinência total e papila permanentemente entreaberta pode ocorrer em duas eventualidades: passagem de cálculo volumoso pela ampola, com dilacerações e necrose dos tecidos papilares e hipoplasia congênita do tecido esfinteriano. Em ambos os casos, o tonus do Oddi é muito baixo ou inexistente e a papila permanece entreaberta, de modo a existir continuidade e ampla comunicação entre a luz duodenal e os canais biliar e pancreático. Torna-se, assim, possível a penetração sob alta pressão do conteúdo duodenal no sistema biliopancreático, sempre que o duodeno se contrai. Bile, suco pancreático, suco duodenal, alimentos parcialmente liquefeitos e bactérias podem agredir não só a árvore biliar, como também o pâncreas e ser a causa de processo inflamatório de intensidade variável.

Nossa experiência indica que a condição acima deve ser considerada como muito rara, porque até o presente tivemos apenas 6 casos de hipotonia congênita do Oddi e dois casos de dilaceração papilar em que havia inflamação biliar e pancreática. A literatura também é pobre a este respeito^{15, 44, 54, 59}.

b) Estenose da ampola de Vater e canal comum biliopancreático — É fato universalmente comprovado a alta frequência com que as pancreopatias se acompanham de afecções biliares, principalmente litíase. Há autores que denominam este tipo de doença pancreática de "pancreatite biliar", não só para mostrar a coexistência de biliopatia e pancreopatia, como principalmente para assinalar a sua inter-relação etiopatogênica. Parece óbvio que a causa desta concomitância reside na disposição anatômica, que permite a continuidade dos canais biliares e pancreáticos, isto é, na existência de um canal comum biliopancreático.

Em cerca de 80% dos indivíduos^{36, 51}, o colédoco e o ducto de Wirsung se reúnem na ampola de Vater, onde suas secreções se mesclam para ganhar o duodeno através do óstio papilar (fig. 1). Compreende-se, assim, que a oclusão do óstio da pa-

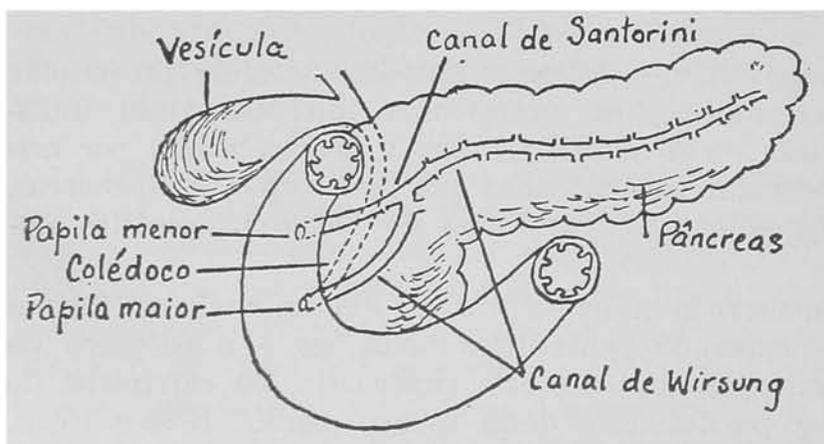


Fig. 1 — O ducto de Wirsung e o colédoco unem-se na ampola de Vater, formando canal comum biliopancreático. O Santorini comunica-se amplamente com o Wirsung.

pila, dificultando ou impedindo a passagem dessa secreção, torna possível o refluxo de suco pancreático para o colédoco ou da bile para o Wirsung. Acresce que esse refluxo se fará sempre em regime de hipertensão e estase.

A hipertensão intrapancreática conseqüente à retenção de sua secreção acrescida ou não pela penetração de bile, poderá ocasionar a rotura de canalículos e o extravasamento de suco pancreático, no interstício da glândula e tecidos periglandulares; a rotura de vênulas poderá permitir o refluxo venoso das secreções extravasadas. O contato do suco pancreático, rico em fermentos proteolíticos e lipolíticos, com o tecido pancreático, determina imediato aparecimento de inflamação edematosa com ou sem necrose tissular e gordurosa, conforme a intensidade da agressão e a capacidade defensiva apresentada na ocasião pelos tecidos atingidos. O que determina a capacidade defensiva é o teor de anti-fermentos nelas existentes e ela pode variar em função de diversas causas, inclusive o aporte sangüíneo. Se, em virtude dos fenômenos vasomotores reflexos ou de lesões vasculares orgânicas, a irrigação é insuficiente, pode-se

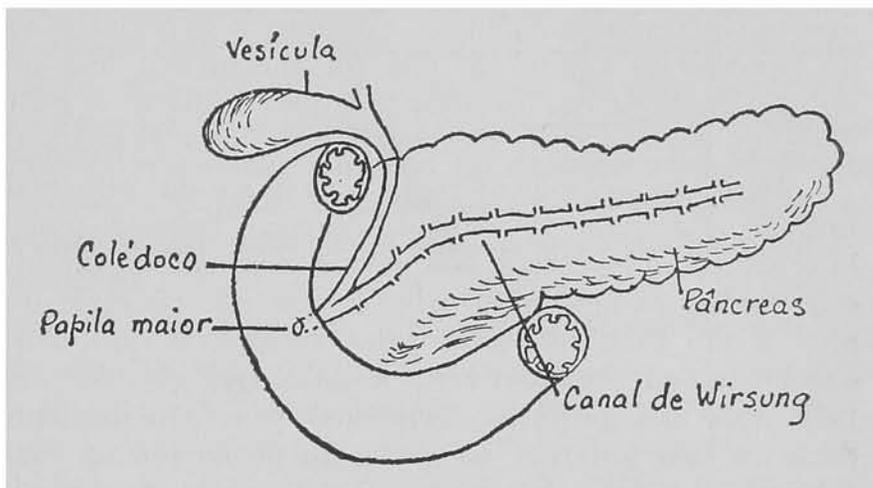


Fig. 2 — O colédoco e o ducto de Wirsung unem-se na ampola, formando canal comum. O ducto de Santorini não se desenvolveu e a única via de escoamento da bile e do suco pancreático para o duodeno é a ampola de Vater. A obstrução do óstio da ampola dificulta o escoamento e permite o refluxo da bile para o pâncreas ou do suco pancreático para as vias biliares.

esperar a transformação do processo edematoso em necrose hemorrágica da glândula.

Discute-se a importância da bile no mecanismo patogênico deste tipo de pancreopatia. Parece fora de dúvida que a penetração de bile nos canais pancreáticos constitui fator adjuvante não desprezível. A bile agiria por dois mecanismos: pelo aumento da hipertensão intrapancreática e pela ação dos ácidos biliares. Cada um desses mecanismos não exclui o outro, isto é, eles podem atuar isolada ou simultaneamente.

Compreende-se que, se o refluxo da bile para o interior dos ductos pancreáticos se processar sob pressão relativamente forte e se o volume de bile refluído fôr significativo, poderá

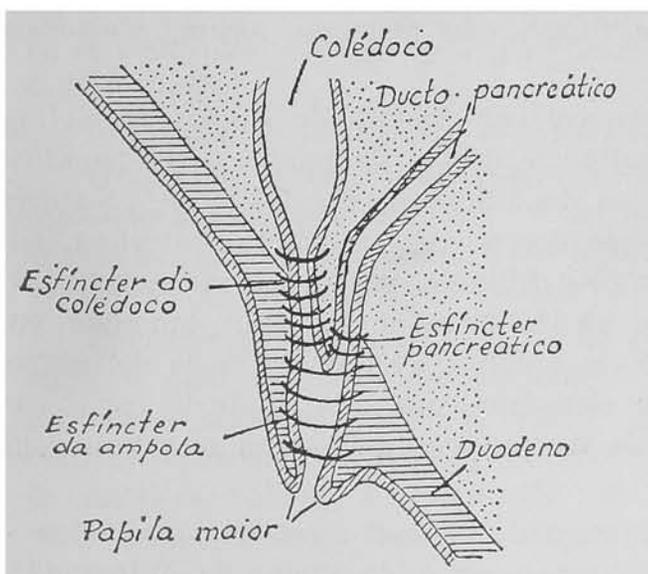


Fig. 3 — Esquema imitado de Boyden, mostrando a constituição do esfíncter de Oddi, com seus feixes coledociano (constante), pancreático e ampolar (inconstantes). O espasmo do Oddi e, em particular, do seu feixe coledociano impede o refluxo inter-biliopancreático.

sobrevir considerável elevação da pressão intrapancreática, o que contribui para a rotura dos canalículos e conseqüente extravasamento do suco pancreático. O refluxo biliopancreático teria, neste caso, um papel mecânico. Este mecanismo tem sido objeto de controvérsia e muitos autores negam-lhe qualquer significado patogênico. Contudo, a experimentação e a existência de casos de pancreatite aguda em que foi encontrada bile no interior ou na periferia do pâncreas parece demonstrar que, embora o refluxo de bile não seja necessário, êle constitui elemento patogênico auxiliar de certa importância.

Além da ação mecânica, o refluxo da bile pode atuar pelo efeito irritante e citotóxico dos ácidos biliares. Sabemos que na bile normal os ácidos biliares se apresentam sob forma conjugada com as proteínas da bile. Sob esta forma, os ácidos ou sais biliares não possuem qualquer propriedade agressiva e são bem tolerados pelos tecidos, o que não acontece quando êles se encontram em estado livre. A desconjugação dos ácidos biliares pode ocorrer pela ação dos próprios fermentos pancreáticos (refluxo de suco pancreático para as vias biliares) ou por ação de bactérias, como o *enterococcus* e o *clostridium* (infecção biliar em casos de colecistite ou colangite). Dêste modo, o refluxo da bile para o pâncreas poderia determinar lesões pancreáticas, mesmo sem o auxílio da hiperpressão intracanalicular, desde que a bile tivesse sofrido a ação prévia de suco pancreático^{27, 30, 32, 40}, ou se se tratasse de bile infectada. Estudo experimental de Hansson e col.³⁵, relativo a ação de bactérias sobre a desconjugação de ácidos biliares, mostrou que o ácido cólico livre ou conjugado não determina lesão pancreática, que o ácido desoxicólico conjugado também é inócuo, ao passo que êste ácido livre provocou pancreatite aguda em todos os animais.

Assim, pois, pode-se admitir que o refluxo da bile para o interior do pâncreas é capaz de atuar como agente etiológico da pancreatite. É claro que êste não é o único mecanismo.

Para que o refluxo biliopancreático possa se tornar atuante, é necessária a existência de obstáculo papilar. Sem êste, a bile, embora penetre o pâncreas, só o fará de modo ocasional e fugaz, não podendo, assim, ocasionar qualquer dano.

O obstáculo papilar indispensável ao estabelecimento de canal comum biliopancreático é encontrado principalmente na litíase da papila e na papilite, que são condições quase sempre oriundas de biliopatia pré-existente. No que tange à papilite, sabemos¹¹ que ela pode ocorrer na colecistite calculosa, na coledocolitíase, nas colangites, nas infecções biliares, em certas duodenopatias (divertículo, parasitose) e finalmente na hipertrofia músculo-glandular ou adenomatosa da papila. Nossa experiência tende a excluir de modo definitivo a discinesia hipertônica do Oddi como elemento capaz de produzir canal comum biliopancreático e isto em virtude da própria disposição anatômica do esfíncter.

Nos casos mais avançados de inflamação da junção colédoco-pancreático-duodenal, o comprometimento pode atingir o óstio do ducto de Wirsung¹³. Nestes casos, o refluxo torna-se difícil ou mesmo impossível, visto estar estenosada a porção terminal do canal pancreático. A pancreopatia seria aqui conseqüência de estase intrapancreática, sem o concurso do refluxo biliar. Aliás, êste mecanismo é válido também para papilite sem estenose do Wirsung;

de fato, compreende-se que a estenose papilar, embora crie condições favoráveis ao refluxo, não o torna obrigatório e que o obstáculo, por si só, pode determinar estase e hipertensão intrapancreática, quer êle se encontre no óstio do Wirsung ou no óstio da papila.

c) Obstrução do canal pancreático — Podemos considerar como agente etiológico da pancreopatia aguda qualquer fator capaz de determinar estenose dos ductos pancreáticos. Se a glândula era anteriormente sã, êsse fator será catalogado como primário. Se a estenose se instala em conseqüência de doença pancreática pré-existente, êle é secundário, mas sua importância etiopatogênica poderá ser grande. Neste caso, o advento de estenose canalicular pode determinar crises agudas subseqüentes que mantêm a doença, agravando-a progressivamente (pancreopatia alcoólica).

Sabemos que a obstrução incompleta dos canais pancreáticos provoca aumento da pressão intracanalicular sem diminuição proporcional da secreção. Desde que a hipertensão atinja certo valor, poderá sobrevir rotura de canaliculos e extravasamento de suco pancreático, o que constitui importante elemento na patogenia da doença. É claro que, embora a obstrução, mesmo com extravasamento de suco pancreático, seja capaz de produzir edema da glândula, ela não é suficiente para desencadear a necrose e a hemorragia. Para tanto, é necessário o concurso dos elementos bioquímicos já citados.

A obstrução dos canais pancreáticos acima da ampola pode ser devida a diversas causas: estenose inflamatória do óstio pancreático, metaplasia, cálculo pancreático, tumores e estenoses inflamatórias do canal pancreático (nas pancreatites crônicas).

QUADRO CLÍNICO

A pancreatite aguda ocorre em pessoas de qualquer idade. Contudo, a maior incidência se verifica na 5.^a e 6.^a décadas da vida.

De acôrdo com a etiologia em causa, os sexos são diversamente atingidos. As pancreatites alcoólicas predominam no sexo masculino, ao passo que as de origem biliar são mais freqüentes nas mulheres na proporção de 3 a 4 para cada homem.

A incidência da doença não parece ser influenciada pelo fator raça.

O quadro clínico pode variar consideravelmente de um caso para outro e mesmo nas diferentes crises de um mesmo doente. O caráter e a intensidade dos sintomas e sinais, assim como a sua combinação, podem apresentar grandes variações, de maneira a diversificar o quadro clínico e dificultar o diagnóstico.

Pelo menos no período inicial da doença, não é obrigatória a concordância entre a qualidade e a intensidade dos sintomas com o tipo da lesão e sua gravidade. Lesões graves e mesmo mortais podem apresentar manifestações clínicas discretas, ao passo que lesões pouco íntensas, às vêzes, se exteriorizam de maneira ruidosa e alarmante. O prognóstico, baseado apenas no aspecto clínico desta fase da doença, pode ser, assim, muito difícil.

É importante, também, pôr em destaque o fato do quadro clínico da pancreatite apresentar considerável semelhança com outras condições abdominais agudas e, em particular, com biliopatias agudas, perfuração de víscera ôca, trombose mesentérica, apendicite aguda, enfarte do miocárdio e principalmente

obstrução intestinal. Contudo, o conhecimento acurado dos sintomas e sinais da pancreatite aguda e, principalmente, o fato de se pensar na possibilidade de sua existência diante de qualquer quadro agudo abdominal, podem facilitar consideravelmente o diagnóstico.

Acreditamos que a descrição do quadro clínico, por mais clara, exata e completa, não pode ser equiparada, em força didática, àquilo que se aprende junto ao leito do paciente. Daremos, aqui, uma análise sucinta dos principais sintomas e sinais da doença, a fim de facilitar ao leitor a compreensão de seu significado clínico e melhor orientá-lo no diagnóstico.

A pancreatite aguda pode começar de modo súbito, com eclosão plena dos sintomas desde o início. Outras vezes, a doença se estabelece gradualmente, com pródromos e variável velocidade de intensificação dos sintomas.

O primeiro sintoma, em geral, é a dor, mas em certos casos ela é precedida de estado nauseoso, inapetência, certo grau de ansiedade e surda sensação de doença grave, que o paciente não é capaz de precisar.

Dor — Este sintoma, que é quase constante, esteve presente em todos os casos vistos por nós. Em mais da metade dos casos, a dor se localiza profundamente no abdome superior. Contudo, raramente o paciente é capaz de definir seus limites com precisão. Nas pancreatites biliares, a dor pode ser mais intensa no hipocôndrio direito. Outras vezes, ela situa-se no epigástrico e, mais raramente, no hipocôndrio esquerdo ou abdome inferior. A dor em faixa, abrangendo todo o tronco, na altura do abdome superior, pode ser referida em número não insignificante de casos. Raramente o paciente acusa dor generalizada em todo o abdome.

Não raro a dor se irradia para o hipocôndrio esquerdo e ombro esquerdo ou para as costas, mas podem ser encontradas as mais bizarras irradiações.

A intensidade da dor varia entre amplos limites; pode ser relativamente leve e suportável ou então lancinante e capaz de iniciar estado de choque. Em geral, a dor é bastante intensa para exigir o emprêgo de analgésicos enérgicos e mesmo opiáceos.

Na maioria das vezes, a dor é do tipo constante e fixa, com alternativas de aumento e diminuição de sua intensidade; entretanto, ela pode se apresentar em cólicas intermitentes, semelhante à dor da obstrução intestinal ou da litíase biliar.

A dor é agravada com movimentos, soluços, vômitos e ingestão de alimentos.

Náuseas e vômitos — Os vômitos, de intensidade e freqüência variáveis, ocorrem no início da doença e cessam no fim de dois ou três dias. Em certos casos são persistentes e se prolongam por muitos dias. São acompanhados de sensação de grande desconforto abdominal e geral. Há permanente sensação de náusea. Os vômitos resultam de fenômeno reflexo de origem central ou local ou de íleo jejunal e duodenal com diarréia gástrica. Ambos os mecanismos podem estar presentes. A ocorrência de sangue vivo ou digerido no material vomitado é rara.

Soluço — É bastante raro na ausência de complicação séptica infradiafragmática. Nos casos vistos por nós, o soluço persistente coincidiu com abscesso subfrênico.

Distensão abdominal, constipação e diarreia — A distensão abdominal moderada é freqüente, a despeito da alta incidência de vômitos. Altos graus de distensão abdominal são vistos raramente. Quase sempre, há concomitância de constipação. Quando há diarreia, a distensão é discreta ou inexistente.

Irritação peritoneal — Sinais de irritação peritoneal, com Blumberg, defesa muscular ou hiperestesia cutânea podem ser vistos com relativa freqüência. O abdome apresenta-se doloroso à pressão, mas não logo no início da doença. Abdome em tábua é excepcional.

Tumor palpável ou empastamento no abdome superior — São mais sugestivos de afecção pancreática, mas sua ocorrência precoce é muito rara.

Temperatura e pulso — Sempre que não existe estado de choque, pode existir febre moderada. Às vezes, atinge 39°C ou mais. O pulso acompanha a temperatura.

Choque — Nos casos graves, com necrose extensa da glândula e hemorragia conspícua, pode haver choque vascular periférico de gravidade variável.

A pele é pálida, fria e úmida. Temperatura subnormal. O pulso é fino e rápido. A pressão sistólica cai abaixo de 90. O paciente, apesar da dor, permanece imóvel. O fâcies mostra ansiedade. Às vezes, principalmente se sobrevêm complicações pulmonares (derrame pleural, pneumonia, atelectasia), a respiração é curta e rápida. O paciente queixa-se de grande sensação de fraqueza e tem como que a premonição de desastre iminente.

Icterícia — Pode ocorrer principalmente nos casos biliares. Poderá depender de oclusão calculosa do colédoco ou ampola, papilite ou compressão do colédoco conseqüente ao aumento de volume da cabeça do pâncreas. Em casos raros, é conseqüência da penetração de áscaris no colédoco ou Wirsung.

Sinal de Cullen, de Grey-Turner, petéquias — O sinal de Cullen (peri-umbilical) ou o de Grey-Turner (flancos), que se caracterizam por manchas cutâneas variando do azul ao amarelo-castanho, são tardios e dependem de fenômenos hemorrágicos. Petéquias são raras.

EXAMES DE LABORATÓRIO

O laboratório constitui bom auxiliar do clínico não só no que tange ao diagnóstico, como também na avaliação do estado geral do paciente. Dêste modo, muitos exames podem ser necessários para completa elucidação do caso, mas apenas alguns terão valor para esclarecer a natureza da doença.

O exame hematológico, as provas de função hepática, as proteínas totais e frações, a calcemia, a glicemia, o teor de uréia do sangue e outros podem ser de utilidade em casos particulares, mas não contribuem para o diagnóstico de pancreopatia. Este poderá ser esclarecido com a dosagem de amilase e lipase séricas e a determinação do título de antitrombina do plasma.

Nos serviços hospitalares menos aparelhados, a determinação da amilasemia pode ser suficiente; contudo, o clínico deve estar prevenido contra os falsos resultados positivos ou negativos.

Na pancreatite aguda, a elevação da amilasemia atinge valores variáveis e o nível amilasêmico não está correlacionado com a gravidade ou intensidade do processo patológico. De qualquer maneira, tem-se como quase patognomônica a elevação da amilasemia acima de 500 unidades Myers, nos casos de abdome agudo em que se exclui com segurança a úlcera péptica perfurada e a obstrução intestinal.

Na pancreatite aguda, a amilasemia eleva-se rapidamente nas primeiras horas da doença, permanece por um ou dois dias em nível alto e cai gradativamente nos dias subseqüentes. Dêste modo, deve-se procurar fazer a sua determinação logo no início. Valores normais depois do 3.º dia da moléstia não infirmam o diagnóstico de pancreopatia aguda. Em raríssimos casos, em que o pâncreas é rápida e maciçamente destruído, a amilasemia pode estar normal ou diminuída, mesmo nas primeiras 48 horas da doença.

É importante ter em mente que a amilasemia pode se elevar a níveis muito altos em casos de doenças não pancreáticas, como a úlcera perfurada, a peritonite, a obstrução intestinal alta, a parotidite epidêmica, a uremia, a prenhez ectópica rôta. Porém, as afecções com amilasemia elevada que podem simular pancreatite são apenas as três primeiras.

Devemos lembrar, ainda, como possíveis exames auxiliares no diagnóstico das pancreopatias agudas, a tripsina sérica, a determinação de fermentos pancreáticos no líquido peritoneal e pleural e a determinação sangüínea da desoxirribonuclease (para diagnóstico diferencial entre edema e necrose da glândula).

EXAME RADIOLÓGICO

O exame radiológico feito no período inicial da doença, ou seja, na sua fase progressiva, apresenta grande valor diagnóstico. As modalidades geralmente utilizadas, são:

Exame radiológico simples do abdome — A radioscopia permite verificar o grau de mobilidade do diafragma, assim como a sua possível elevação. Na pancreatite aguda, o hemidiafragma esquerdo pode estar elevado ou paralisado. A radiografia simples pode mostrar derrame das bases pleurais (principalmente à esquerda, apagamento dos bordos do psoas, distensão gástrica, ar no duodeno e alça jejunal sentinela dilatada).

Exame radiológico contrastado do tubo digestivo — Pode evidenciar deslocamentos e compressões de vísceras ôcas pelo aumento de volume do pâncreas ou pela existência de coleções peripancreáticas. O estômago é deslocado para a frente e para cima. O duodeno, edemaciado, pode estar com sua luz diminuída e o arco duodenal alargado. Fenômenos inflamatórios da parede do tubo digestivo podem se traduzir radiologicamente por edema da mucosa e

distúrbios da motilidade. Poderá haver diarréia gástrica (fig. 4). Em certos casos, ao contrário, encontra-se acentuada estase do estômago, acompanhando a paralisia que quase sempre existe ao nível do duodeno, primeiras alças jejunais e do ângulo esquerdo do cólon.

Colangiografia intravenosa — Como o colecistograma é sempre negativo (mesmo se não existe afecção biliar), a colangiografia intravenosa é o único meio que permite eventual visualização da árvore biliar. A existência de icterícia contra-indica este exame.

Quando se consegue visualizar a árvore biliar, a radiografia pode mostrar, com razoável grau de certeza, se existem ou não alterações biliares primitivas ou secundárias à pancreatite.

O trato biliar pode estar morfológicamente normal. Nesses casos, a regra é a coexistência de distúrbios funcionais secundários, principalmente em relação ao esvaziamento vesicular. Pode-se encontrar, também, alterações morfológicas biliares, secundárias à pancreopatia, como a diminuição do calibre do colédoco pancreático com dilatação à montante. Este achado é raro nos casos recentes e não acompanhado de fibrose da glândula.

A existência de cálculos vesiculares, colodecolitíase, colangite ou papilite, evidenciada pelo exame radiológico, permite inferir associações etiopatogênicas e melhor orientar a conduta terapêutica.

Esplenoportografia — Trombose da veia esplênica, circulação colateral de maior ou menor vulto, desvios de posição ou estreitamentos dessa veia são dados que tornam possível avaliar o estado do corpo e da cauda do pâncreas⁶².

Estratigrafia axial — Este tipo de exame radiológico poderá ser de utilidade, não só nas pancreopatias agudas, como principalmente nas crônicas. Levrat e Bret⁴² mostraram a possibilidade de estudar o pâncreas em sua forma, dimensão, situação e relações com os órgãos vizinhos, assim como a existência de tumoração intrapancreática por meio de cortes tomográficos axiais transversos.

A necessidade de instalações radiológicas especiais e o emprêgo de técnica muito especializada limitam a aplicabilidade do exame e, assim, também, a sua utilidade.

Colangiografia operatória — Nos casos de pancreatite aguda submetida a intervenção cirúrgica (pacientes ictericos, principalmente) o emprêgo da colangiografia operatória deve, a nosso ver, ser obrigatório. De fato, sem a colangiografia torna-se muito difícil, senão impossível, pôr em evidência certas con-



Fig. 4 — Radiografia contrastada do arco duodenal em decúbito dorsal em um caso de pancreatite aguda. Edema da mucosa duodenal e do antro, estase gástrica e duodenal; estase e dilatação do ângulo duodeno-jejunal.

dições do colédoco terminal, que dão origem a doença e que, se não corrigidas, determinam a sua persistência.

É o que acontece nos cálculos ampolares, papilites (fig. 5), penetração de áscaris na ampola ou mesmo, se bem que raramente, tumores da junção colédoco-pancreato-duodenal. A colangiografia é o meio mais adequado e eficiente para mostrar a existência dessas alterações, permitindo, assim, a sua correção imediata e a cura do paciente.



Fig. 5 — Colangiografia em um caso de pancreatite aguda e icterícia. Papilite estenosante com oclusão total da porção terminal do sistema biliopancreático. Não havia cálculo.

Pancreatografia — A pancreatografia⁴¹, nos casos de pancreatite aguda submetidos à cirurgia, pode eventualmente ser de utilidade. Contudo, a sua realização, na vigência de processos agudos do pâncreas, é não só difícil, como também pode apresentar riscos de monta, pelo agravamento do estado da glândula. Maior experiência deverá ser acumulada antes de se poder julgar as suas vantagens e desvantagens (fig. 6).

Os variados recursos radiológicos passíveis de serem utilizados nas pancreatites agudas constituem excelentes auxiliares no diagnóstico da doença. Em certos casos, o achado radiológico é, por si só, suficientemente eloqüente para firmar o diagnóstico. Outras vezes, êle permite não só confirmar a previsão clínica, como ainda torna possível avaliar a extensão do dano pancreático e o estado dos órgãos vizinhos,

como as vias biliares, o estômago e o duodeno. A importância do achado radiológico para a orientação terapêutica, em certos casos, pode ser igualada aos elementos clínicos e laboratoriais.

EVOLUÇÃO

O decurso da pancreatite aguda pode variar de acôrdo com o tipo da lesão pancreática, o comprometimento de outros sistemas da economia, as alterações metabólicas e a idade do paciente.

Esquemáticamente, podemos dividir os casos de pancreatite aguda, no que tange à sua evolução, em três categorias: leves, graves e fulminantes. Contudo, não existem limites nítidos entre essas variedades.



Fig. 6 — Pancreatografia em um caso de pancreatite aguda. O edema e o infiltrado celular dão ao ducto de Wirsung contôrno rígido, diminuindo sua sinuosidade natural.

Leves — São geralmente os casos de edema pancreático, ocorrido em pacientes com doenças biliares, infecção a vírus, traumatismos leves e mesmo em certas intoxicações acidentais ou medicamentosas. Alguns casos de pancreatite alcoólica também podem ser incluídos nesta categoria. Os sintomas são geralmente discretos, mas podem, também, ser ruidosos em suas manifestações locais. Dor, náusea e vômito constituem os principais elementos clínicos. Não há comprometimento do estado geral. O pulso e a pressão arterial se mantêm em níveis normais. Após algumas horas ou no máximo dois ou três dias, os sintomas declinam para desaparecer rapidamente. Muito rara a persistência de qualquer manifestação de monta. Em certos casos, os ataques leves de pancreatite aguda precedem de alguns dias as crises pancreáticas graves e mesmo mortais. Outras vezes, a repetição freqüente de pancreopatia leve pode conduzir paulatinamente à fibrose da glândula.

Embora as pancreatites leves sejam muito mais freqüentes que as formas graves, o seu diagnóstico raramente é feito. Na maioria das vezes, as manifestações clínicas são erroneamente atribuídas a traumatismo, cólica biliar, ingestão de bebida alcoólica ou alimentos de digestão mais difícil, infecção intestinal, intoxicação, ou às doenças infecciosas gerais concomitantes (cachumba, hepatite, escarlatina, brucelose, febre tifóide).

Graves — Nesta categoria podem ser incluídos os casos com manifestações clínicas de maior gravidade e nos quais é mais fácil pensar-se na possibilidade de pancreatite aguda.

Os sintomas locais, mais sérios, traduzem maior sofrimento pancreático: além do edema, infiltrado celular e esteatonecrose, existe hemorragia de maior ou menor vulto. Necrose glandular em focos ou difusa comprometem porção variável da glândula. Os tecidos peripancreáticos e órgãos adjacentes sofrem as conseqüências dessa proximidade. Os distúrbios digestivos, especialmente a paralisia intestinal, são conseqüentes não só a inflamações da glândula, como também ao exsudato peritoneal rico em enzimas. Pode haver derrame pleural à esquerda.

Os estímulos nervosos partidos da zona doente atuam de maneira deletéria sobre diversos setores do organismo e, em especial sobre o sistema vascular, predispondo ao estado de choque, ou mesmo provocando-o.

A par dos efeitos oriundos do estímulo nervoso sobre o organismo, existem ainda os que derivam da penetração, na circulação sangüínea, de enzimas proteolíticos do pâncreas e de produtos da decomposição do tecido pancreático necrosado e do sangue derramado⁵³. Esses metabolitos podem levar à intensa toxemia, agravando consideravelmente o estado do paciente. Repercussões sobre o fígado, o rim e o metabolismo hidro-salino são conhecidas de longa data. Hiperazotemia e, mais freqüentemente, desidratação com hipocalcemia, hiponatremia, hipocloremia e hipercalemia constituem indícios de mau prognóstico. Hipoglicemia ou hiperglicemia podem estar presentes; variações da glicemia correlacionadas com alterações das células alfa e beta do pâncreas e alterações hepáticas são de mau prognóstico⁶⁶.

O aumento de volume do pâncreas, ou biliopatia pré-existente ou, ainda, dano hepático provocado pela doença pancreática podem dar origem a icterícia.

O quadro clínico ou se inicia por pródromos e progride rapidamente para um clímax ou se apresenta desde o início em tôda sua plenitude. Em certos casos, o doente é súbitamente acometido por sintomas os mais alarmantes, traduzindo grave sofrimento pancreático, e permanece nesse estado por período de tempo variável entre 3 a 10 dias. Se a morte não sobrevier nesse intervalo, os sintomas gradativamente diminuem de intensidade até a cura ou até o aparecimento de nova crise. Em outros casos, o ataque agudo é seguido de sintomas provenientes de complicações tais como a supuração e abscedação do pâncreas, formação de pseudocisto com ou sem posterior fistulização.

Nos casos em que a causa da pancreatite persiste, a doença apresenta curso prolongado, com períodos alternados de agravamento e remissão parcial. Quando um ataque pancreático agudo se mantém em sua plenitude por mais de 5 dias, pode-se admitir que a causa da doença continua atuando ou então que existem complicações. São êstes os casos em que se deve pensar na possível necessidade de intervenção cirúrgica.

Fulminantes — Em número reduzido de casos, o decurso da moléstia dura de algumas horas a alguns dias, terminando quase sempre com a morte. Necrose maciça do pâncreas se instala de maneira abrupta, destruindo rapidamente a totalidade da glândula.

O quadro clínico, dominado pelo estado de choque, caracteriza-se pela gravidade dos sintomas gerais.

A evolução geralmente é rápida. Em muitos dêstes casos, o diagnóstico não chega a ser feito ou mesmo suspeitado. O choque vascular é irreversível e a despeito do emprêgo de medidas oportunas e adequadas, a morte sobrevem rapidamente.

DIAGNÓSTICO

Na grande maioria dos casos, para se poder fazer o diagnóstico de pancreatite aguda é necessário pensar na sua possibilidade. O laboratório e o raio X confirmarão ou infirmarão o diagnóstico clínico.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a obstrução intestinal, colecistite aguda, úlcera péptica perfurada, diverticulite e apendicite aguda, rotura visceral, peritonite de diversas origens, enfarte do miocárdio.

PROGNÓSTICO

A pancreatite aguda, em virtude de seu significado clínico, da natureza do órgão comprometido, da possibilidade de complicações graves e de seu caráter recidivante e decurso imprevisível, deve ser considerada como doença de prognóstico reservado.

Evidentemente, existem muitos casos em que o paciente é ainda jovem e o episódio pancreático, único e leve, não chega a produzir dano glandular clinicamente significativo. Casos mais graves, com edema e infiltrado inflamatório, em que a permanência da causa etiológica leva a repetição freqüente da crise aguda, podem terminar em fibrose da glândula. É o que acontece em

pacientes biliares crônicos com infecção e comprometimento papilares. O mesmo pode acontecer em casos nem sempre graves de pancreopatia alcoólica.

Quando, além do edema, existem necrose glandular e hemorragia, o prognóstico é mais sombrio, principalmente se o paciente tem mais de 40 anos de idade. O volume do pâncreas atingido, a rapidez com que se instala o processo necrótico, o grau de comprometimento renal, hepático e cardíaco e a intensidade da anemia e desidratação são os elementos que condicionam a evolução da doença. Se o início é abrupto, com choque progressivo, cianose, taquicardia, taquipnéia, hipotensão arterial, icterícia, hipocalcemia, hiper ou hipoglicemia, desequilíbrio acentuado do metabolismo hidro-salino, pode-se admitir que a glândula foi atingida em sua totalidade ou quase. O prognóstico é muito grave e a maioria destes casos não sobrevive. Entretanto, apesar da gravidade, certo número de pacientes podem sobreviver.

O pâncreas gravemente atingido pode apresentar danos irreversíveis, com deficit funcional permanente. Quando possível, isto é, se a quantidade de parênquima remanescente é suficiente, a recuperação de suas funções exócrina e endócrina pode levar alguns meses. É claro que esta recuperação só será definitiva se a causa da doença foi suprimida.

Como condição agravante não desprezível do prognóstico, é necessário mencionar a intervenção cirúrgica inoportuna e mal indicada. A anestesia e a operação concorrem sobremodo para agravar e prolongar o estado de choque, que, em última análise e a despeito de qualquer causa que se lhe queira atribuir, é o que leva o paciente à morte.

TRATAMENTO

O tratamento da pancreatite aguda compreende medidas de diversas naturezas que visam combater os sintomas, corrigir os distúrbios gerais, neutralizar o mecanismo patogênico, suprimir o agente etiológico e evitar ou curar as complicações da doença.

Ainda que se reconheça certa uniformidade no mecanismo patogênico da pancreatite aguda, é forçoso admitir que são múltiplos seus agentes etiológicos e variáveis sua evolução e suas complicações, razão pela qual o tratamento pode divergir amplamente de um caso para outro. Medidas terapêuticas adequadas para determinado paciente ou oportunas para uma dada fase da moléstia, podem ser inoperantes ou mesmo perniciosas para outro paciente ou outra fase evolutiva da doença. Compreende-se, assim, a necessidade de individualizar o tratamento e evitar esquemas terapêuticos padronizados para todos os casos. O acerto na escolha das medidas terapêuticas a serem empregadas em cada caso concreto, depende muito da cultura e da experiência do médico e dos recursos laboratoriais disponíveis.

Em virtude do caráter rapidamente evolutivo da doença e da complexidade dos distúrbios que ela pode provocar, o exame clínico cuidadoso deve ser feito pelo menos de 8 em 8 horas. Do mesmo modo, é necessário repetir diariamente, ou em certos casos, duas vezes por dia, certos exames de laboratório capazes de mostrar alterações patológicas, que exigem rápida correção.

A vigilância clínica visa principalmente a temperatura, o pulso, a pressão arterial, o estado do abdome, do aparelho respiratório e do coração, assim como o volume e densidade urinária.

Pelos exames de laboratório, controla-se diariamente, ou cada 12 horas, o número de glóbulos sangüíneos, o hematócrito, a reserva alcalina, a uréia sangüínea, as proteínas totais do sôro e frações, a protrombina do sangue e procede-se ao balanço hidro-salino pela determinação do teor sangüíneo em cloro, sódio, potássio e cálcio. Se o paciente está ictérico, convém verificar não só o nível da bilirrubinemia, da fosfatase alcalina e do colesterol do sangue, como também avaliar o estado do fígado por meio de provas de flocculação e turvação.

É claro que não são todos os casos que exigem rigoroso contrôlo clínico e laboratorial. Entretanto, quando a doença se apresenta em sua plenitude, com graves e complexas repercussões sôbre a economia, torna-se necessário empregar numerosos elementos terapêuticos, cuja oportunidade e legitimidade poderão ser avaliados com mais propriedade através de cuidadosa vigilância clínica, apoiada nos recursos de laboratório. Só com esta conduta nos veremos a coberto de surpresas desagradáveis; o drama pancreático é geralmente de decurso imprevisível.

Procuraremos, aqui, indicar as medidas terapêuticas a serem utilizadas no tratamento da pancreatite aguda e, tanto quanto possível, avaliar a oportunidade do emprêgo de cada uma delas.

Dor — Devido a sua intensidade, a dor, além de causar grande sofrimento ao paciente, agrava os reflexos vasculares pancreáticos, aumentando a isquemia da glândula e facilitando o processo de necrose. Pela sua ação deletéria sôbre o sistema circulatório pode ainda contribuir diretamente para piorar o estado do choque, que por sua vez não só concorre para diminuir o aporte de sangue ao pâncreas, como também atua como estimulante da secreção pancreática. Por essas razões, o tratamento da dor deve ser enérgico e eficiente.

De acôrdo com a natureza da dor, sua intensidade e a tolerância individual do paciente, pode-se utilizar desde os antiespasmódicos até os mais enérgicos analgésicos. Nos casos leves, os barbitúricos associados à atropina, papaverina ou outros antiespasmódicos podem ser suficientes. Se necessário, emprega-se o Demerol, a Dolantina ou droga semelhante na dose de 0,1 g repetida cada 8 horas. A associação de drogas antispasmódicas e anticolinérgicas diminui a ação vagotônica do analgésico e impede o aumento da náusea e dos vômitos. Quando o Demerol é inoperante, pode-se lançar mão de opiáceos. A despeito de formalmente contra-indicada por muitos autores, devido a sua ação sôbre o esfíncter de Oddi, a morfina tem nos prestado bons serviços. Pode ser usada com proveito em casos bem selecionados, desde que associada à atropina ou escopolamina que, em doses adequadas, minora o efeito espasmódico da morfina sôbre o esfíncter de Oddi. Nossa experiência relativa à ação da morfina e do Demerol sôbre o esfíncter de Oddi nos leva a crer que os seus efeitos se igualam: o tonus do Oddi se eleva igualmente e durante mais ou menos o mesmo tempo.

Nos casos em que convém evitar os opiáceos ou o demerol, pode-se empregar com vantagem a infusão venosa de novocaína. A dose de 4 g por 24

horas é geralmente conveniente para a maioria dos casos. A droga é dissolvida em 1000 ml de soluto fisiológico, que é injetado gôta a gôta na veia, em velocidade calculada para 24 horas.

A novocaína⁴³ possui ação analgésica razoável e atua também no sentido de melhorar o estado geral e diminuir os fenômenos inflamatórios. Nossa experiência indica que o uso da novocaína geralmente não dispensa outros analgésicos e mesmo opiáceos.

Quando a dor é realmente violenta, repercutindo sobre a circulação, é necessário empregar sem demora o bloqueio anestésico paravertebral bilateral ou, o que é melhor, a anestesia peridural contínua ou fracionada.

Para se realizar esta anestesia, punciona-se o espaço peridural com agulha de calibre conveniente e através desta, passa-se um catéter de polietileno. A agulha é, então, retirada, ficando o catéter *in situ*, por tantos dias quantos forem necessários. O anestésico (10 ml de novocaína a 1%) é introduzido pelo catéter cada 3, 4 ou 5 horas, conforme a necessidade. Obtém-se perfeito bloqueio anestésico da região, com cessação total da dor. Além do alívio completo e imediato da dor, que permite ao paciente repouso conveniente, suprime-se a vasoconstrição da glândula, melhorando sua circulação e suas possibilidades de defesa.

Preconizamos o emprêgo desta medida em todos os casos de dor violenta e persistente. Além das vantagens da supressão da dor e seus efeitos, ela permite evitar os analgésicos que, no caso, deveriam ser empregados em doses elevadas.

A anestesia peridural, assim como o bloqueio paravertebral, podem provocar abaixamento da pressão arterial, o que torna necessário controlar a pressão arterial cada 1 ou 2 horas. Se sobrevier hipotensão, utiliza-se rapidamente as infusões venosas ou a transfusão de sangue ou plasma, a fim de manter a pressão em nível conveniente. O emprêgo de efedrina não só melhora a pressão sangüínea, como também atua benêficamente sobre o próprio pâncreas.

Choque — Não é freqüente o aparecimento de estado de choque na pancreatite aguda. Quando êle se apresenta, deve ser combatido rápida e enêrgicamente, visto que seus efeitos sobre a glândula pancreática, rins, sistema nervoso, fígado e o próprio miocárdio são altamente deletérios.

O choque que sobrevem na pancreatite aguda deriva dos reflexos nervosos partidos da zona afetada, da perda de sangue e plasma ao nível do pâncreas e tecidos peripancreáticos e da perda de líquidos através dos exsudatos inflamatórios, secreções digestivas estagnadas no intestino, vômitos, sudorese e diurese. Como o paciente está incapacitado para a absorção oral de líquidos, urge uma total e rápida reposição do volume sangüíneo por via parenteral. Transfusão de sangue e plasma, infusões salinas e glicosadas devem ser empregadas em quantidades convenientes para o restabelecimento do equilíbrio até que o paciente se recupere. O emprêgo da albumina humana (200 ml por dia, durante 4 ou 5 dias) apresenta a vantagem de restaurar rapidamente o volume sangüíneo^{7, 27}.

Os analépticos, em infusões venosas contínuas ou por via muscular, podem ser de grande utilidade, quando o choque é de difícil reversibilidade. A

efedrina, o veritol e outras drogas simpaticomiméticas, não só elevam a pressão arterial, como reduzem a secreção de enzimas e insulina.

O uso de ACTH e de corticosteróides é preconizado por certos autores^{6, 22}, mas aceito sob reserva por outros^{29, 47}, que julgam insuficientes para juízo definitivo da matéria, os dados coligidos até o presente. Sòmente nos casos de insuficiência supra-renal aguda os corticoesteróides encontrariam indicação mais sólida. Convém lembrar que diversos casos de pancreatite aguda têm sido atribuídos ao emprêgo de corticoesteróides.

O emprêgo experimental e humano de hipotermia a fim de diminuir a mortalidade deu resultados contraditórios^{28, 67}. Nos casos de extrema gravidade, poderia ser legítima a tentativa de salvar o paciente por meio da hibernação artificial.

Correção do desequilíbrio hidro-salino — Em virtude das perdas anormais, do jejum o dos desvios da distribuição de electrólitos no organismo, torna-se necessário o emprêgo de medidas destinadas a restabelecer o equilíbrio hidrelectrolítico. Para tanto, geralmente necessitamos os recursos de laboratório, que nos mostra a natureza e grau do desequilíbrio e permite acompanhar as etapas da correção.

Administra-se por via venosa o volume de água necessário para cobrir as perdas oriundas da sudorese, diurese, respiração e perdas anormais, tais como vômito e secreções estagnadas no tubo digestivo. O desequilíbrio electrolítico será corrigido pela administração conjunta de quantidade adequadas de cloro, sódio, potássio e cálcio.

As necessidades calóricas são atendidas até certo ponto pela infusão venosa de glicose a 5% com vitaminas B e C. Se existe hipoglicemia, aumenta-se a quantidade de glicose. Se houver hiperglicemia, pode-se recorrer a insulina, que só pode ser utilizada com extrema cautela.

Vômito e distensão abdominal — O uso de sonda gástrica é o melhor meio de combater os vômitos e prevenir ou corrigir a distensão intestinal. Através da sonda, o estômago pode ser lavado periòdicamente com solução de bicarbonato a 5%. Esta prática permite manter a sonda permeável e neutralizar o ácido clorídrico do estômago. A sucção gástrica deve ser mantida até a cessação dos vômitos e o restabelecimento do peristaltismo intestinal.

Repouso pancreático ou inibição da secreção pancreática — Muito se tem escrito sòbre a necessidade de impedir que os estímulos pancreáticos atuem sòbre a glândula. Baseados no fato de ser a pancreatite aguda consequência da ação de seus próprios enzimas proteolíticos, concluíram os autores ser necessário suprimir ou diminuir a secreção pancreática e simultâneamente a produção de enzimas.

Para se obter êsse desideratum, empregam-se medidas destinadas a suprimir os estímulos cerebral, alimentar e hormonal do pâncreas. A eficácia dessas medidas pôde ser comprovada experimentalmente em animais de laboratório, mas parece que ela é muito menor no homem. De fato, em pacientes com cateterismo do Wirsung não foi possível suprimir ou mesmo diminuir significativa-

mente a secreção basal do pâncreas por intermédio da secção farmacológica do vago e da supressão dos estímulos alimentares e hormonais^{12, 13}.

A secção farmacológica do vago, feita com drogas anticolinérgicas (atropina, bantina, probantina, ou outras) é de eficácia duvidosa, pelo menos nas doses empregadas em clínica. Ademais, convém lembrar que o uso de substâncias simpaticolíticas e principalmente o bloqueio anestésico do simpático, não mostraram qualquer efeito deletério sobre a evolução da pancreatite. Ao contrário, a sua ação foi, em geral, benéfica. Contudo, como a atropina impede o estímulo pancreático provocado pelas variações da glicemia, o seu emprêgo pode ser útil por permitir mais generosa administração de glicose.

A ação secretagoga dos alimentos está automaticamente afastada, visto que na fase aguda da doença o paciente se nega a ingerir alimentos devido aos vômitos, à náusea, à inapetência e ao aumento da dor por êles provocado.

A produção de secretina e pancreozimina pelo duodeno não deve ser levada em conta, uma vez que o ácido clorídrico não atinge o duodeno, não só em virtude da estase duodenal como principalmente devido aos vômitos ou à sucção gástrica.

Ainda que, em certos casos, se reconheça a utilidade do uso da atropina, do jejum e da sucção gástrica, não julgamos conveniente erigir essas medidas à categoria de pedra angular do tratamento. Convém saber, sempre, quando elas podem ser empregadas e quando devem ser descontinuadas.

A sonda gástrica deve ser retirada tão logo cessem os vômitos e o intestino retome seu peristaltismo. A alimentação começa nesse mesmo momento e não causará dano se a quantidade e a qualidade dos alimentos forem judiciosamente controlados.

A recidiva de vômitos e distensão abdominal implica na imediata recolocação da sonda e restabelecimento do jejum.

A oportunidade do emprêgo das aludidas medidas e o contrôle do tempo de manutenção deve obedecer critério clínico. O critério laboratorial, de grande importância para a correção do equilíbrio hidro-salino, não tem, aqui, grande valor. A amilaseia, a lipaseia ou hemograma normais podem não indicar com segurança a regressão do processo, ao passo que dados clínicos, como pulso, pressão arterial, ausência de vômitos, distensão abdominal e dor o fazem com maior segurança.

Neutralização dos fermentos proteolíticos do pâncreas — Como as medidas destinadas a pôr o pâncreas em repouso e impedir a formação de fermentos pancreáticos são de eficácia duvidosa, a atenção de certos pesquisadores se polarizou no sentido da busca de elementos capazes de inibir a atividade proteolítica dos fermentos pancreáticos.

Pesquisas antigas, começadas há mais de 30 anos, foram retomadas com o fim de reavaliar inibidores já conhecidos ou descobrir novos. Durante algum tempo, o inibidor extraído do feijão soja constituiu uma esperança, que não foi confirmada por ensaios clínicos posteriores.

Resultados mais nítidos foram obtidos com os antifementos retirados do pâncreas e principalmente da parótida do boi. Esta última substância é em-

pregada em clínica há alguns anos sob o nome de Trasylol (Bayer). Trata-se de uma anticalicreína, mas sua ação inibidora é ampla e ela não só inibe a calicreína pancreática, como também a tripsina, a quimiotripsina, o plasmina e outros, além de impedir a ativação dos respectivos profermentos.

A eficácia do Trasylol pôde ser comprovada na pancreatite experimental^{49, 52}. Em geral, pode-se considerar sua ação protetora sobre o pâncreas como completa, se êle fôr usado profilaticamente; se a pancreatite aguda já se encontra em curso, sua proteção é menor, mas até certo ponto permite retardar ou parar o processo de necrose. É claro que sua ação é nula sobre os tecidos já necrosados.

Convém não esquecer que a ação do inibidor proteolítico se exerce somente sobre o mecanismo patogênico da doença, isto é, agressão enzimática do parênquima pancreático. Ela é nula sobre o fator etiológico.

Como não se trata de uma panacéia e como sua indicação é perfeitamente delimitada pelo seu modo de ação, compreende-se que os resultados poderão ser precários se não forem empregados também outros meios terapêuticos.

Simultaneamente, ou no momento oportuno, deve-se pôr em prática as medidas necessárias à supressão do fator etiológico da doença e a correção dos distúrbios por êle provocados. A supressão da causa constitui elemento indispensável não só para estacionar o processo, como também para a sua cura definitiva. A correção dos distúrbios conseqüentes à doença pancreática é muitas vezes necessária para salvar a vida do paciente. De fato, o choque, os distúrbios electrolíticos, as repercussões hepática e renal, são suficientemente graves para acarretar o êxito letal.

De qualquer modo, é forçoso reconhecer que o emprêgo dos inativadores preteolíticos constitui o mais importante progresso feito no tratamento da pancreatite aguda. Por meio dêles é possível estacionar temporariamente a necrose, inativar os fermentos circulantes e impedir a ativação dos profermentos. Sua utilização, conjuntamente com medidas corretivas dos desequilíbrios humorais e das complicações pode pôr o paciente em condições de suportar o tratamento etiológico mais eficiente, geralmente de natureza cirúrgica. Como fato perfeitamente comprovado e de inegável importância prática, temos a baixa da mortalidade e a diminuição das complicações, obtidas com o uso do inibidor dos fermentos pancreáticos.

O emprêgo de medicamento nas operações biliares e pancreáticas, como profilático da pancreatite aguda pós-operatória é, sem dúvida, teòricamente inatacável, mas sua eficácia é de difícil comprovação. Será necessário acumular maior experiência sobre o assunto, a fim de se poder emitir juízo definitivo.

O medicamento deve ser administrado o mais precocemente possível, sempre que há suspeita de pancreatite aguda ou se já existe diagnóstico de certeza e deve ser mantido até à regressão dos fenômenos agudos. O uso prolongado do remédio por longo período após a cessação da crise, só se justifica quando se teme recidiva.

Até o presente, não se conhece qualquer acidente com o uso dêsses medicamentos, que podem ser considerados inócuos.

O esquema a ser utilizado como profilático da pancreatite aguda pós-operatória é o seguinte⁵⁵:

Véspera da operação	30.000 U
Dia da operação	25.000 U
1.º dia pós-operatório	20.000 U
2.º dia pós-operatório	20.000 U
3.º dia pós-operatório	10.000 U
4.º dia pós-operatório	10.000 U

Nos casos de suspeita de pancreatite aguda ou quando o diagnóstico é certo³⁴, a dose a ser empregada varia de 60.000 a 90.000 unidades diárias. A dose escolhida será dissolvida em 1.000 ml de glicose a 5% e administrada em infusão venosa, regulando-se o número de gôtas de maneira a estender a sua duração por período de 24 horas. Antes de iniciar a infusão, injeta-se de uma só vez 20.000 U do inibidor. Este esquema se refere ao Trasylol. No caso de se empregar outro inativador, deve-se calcular a dose correspondente.

Os inativadores dos enzimas proteolíticos existentes até o presente em forma comercial são o Trasylol e o Zymofren, de origem parotidiana e o Iniprol, de origem pancreática.

Aceita-se que 10.000 U de inibidor parotidiano equivale a cerca de 1.000.000 U de inibidor extraído do pâncreas.

Outras drogas ou métodos — Os antistamínicos têm sido preconizados em virtude da possível liberação da histamina ao nível dos tecidos afetados.

Challis, Reid e Hinton¹⁸ sugeriram o uso de propiltiouracil, que experimentalmente foi capaz de diminuir a amilaseia. Provavelmente a droga age reduzindo a utilização de oxigênio pelos tecidos. Na pancreatite hemorrágica experimental, Thompson e Lipin⁶⁵ conseguiram baixar a mortalidade por meio dessa droga.

O resfriamento gástrico também foi empregado na pancreatite experimental mas seus resultados não foram convincentes³⁸.

Tratamento e prevenção da infecção — A existência de infecção biliar ou pancreática deve ser combatida com antibióticos de largo espectro, eventualmente associados a drenagem biliar ou loja pancreática. Os antibióticos são utilizados nos casos de necrose asséptica, com o fim de evitar a contaminação dos tecidos necrosados. Entretanto, é difícil avaliar a eficácia dos antibióticos como profiláticos das complicações sépticas.

Indicação do tratamento cirúrgico — Em certas circunstâncias e a despeito do seu risco, a terapêutica cirúrgica é obrigatória. Embora os recursos médicos atualmente disponíveis tenham diminuído o perigo da cirurgia, é fora de dúvida que ela só deve ser empregada quando sua indicação é precisa. Quando necessária, a intervenção deve se limitar aos tempos indispensáveis para atingir seu escopo, a fim de não agravar a mortalidade, que ainda é bastante elevada. Operações indevidas ou desnecessárias em casos graves de pancreopatia aguda podem acarretar a morte do paciente. Não menos importante é a oportunidade do ato cirúrgico: nunca operar paciente em choque;

se possível, preparar convenientemente o doente para a operação e intervir no momento oportuno. Por outro lado, retardar a operação necessária, aumenta o risco cirúrgico, devido ao agravamento do estado do paciente e o possível advento de complicações.

A indicação cirúrgica é formal nos casos de pancreatite biliar com obstrução. A icterícia é o sinal mais importante para a decisão cirúrgica. Nestes casos, a cirurgia atua suprimindo a causa do ataque pancreático ou interrompendo o seu mecanismo patogênico.

Para que o fim colimado por estas operações seja plenamente atingido, julgamos indispensável o emprêgo da colangiografia operatória. Sem esta, será difícil descobrir a existência de obstáculo papilar produzido por cálculo, estenose inflamatória ou áscaris e a intervenção terá que se reduzir a drenagem biliar, nem sempre eficaz.

São as seguintes as condições biliares capazes de desencadear a doença pancreática e que podem ser corrigidas pela cirurgia: colecistite calculosa, coledocolitíase e cálculo ampolar, infecção biliar, papilite e ascaridíase do colédoco.

Em certos casos, a operação promove de pronto a cura do paciente; é o que acontece na colecistite calculosa com pequenos cálculos migrantes, na coledocolitíase e na ascaridíase. Outras vezes, o ato cirúrgico visa interromper o mecanismo patogênico em um primeiro tempo, deixando a remoção do fator etiológico para uma segunda intervenção; é esta a conduta mais prudente nos casos de papilite, sem estenose do Wirsung e com canal comum biliopancreático. Acreditamos ser perigosa a intervenção sobre a papila no decurso da crise pancreática aguda. Será mais prudente drenar o colédoco (com ou sem remoção da vesícula) em um primeiro tempo e deixar a papilotomia para ocasião oportuna. A drenagem do colédoco alivia imediatamente a estase e hipertensão biliar e permite que o mesmo aconteça em relação ao pâncreas, visto que o suco pancreático refluindo para o colédoco, pode se escoar pela sonda coledociana. A drenagem pela vesícula poderá ser preferida quando as condições gerais do paciente tornam maior o risco cirúrgico, mas é consenso unânime que sua eficácia é inferior à da drenagem coledociana.

Quando existe estenose do óstio do Wirsung, a drenagem biliar não tem ação benéfica sobre a glândula, visto que o suco pancreático não pode atingir a via biliar. Nestes casos, só mesmo a drenagem do ducto de Wirsung permitirá o pronto alívio da situação. As condições em que se encontram o pâncreas e a papila de Vater tornam a operação difícil e arriscada e, em certos casos, o cateterismo é impossível. Na opinião de certos autores⁴¹, é necessário correr este risco, sem o que dificilmente se poderá vencer o surto agudo da doença.

Mesmo na ausência de doença biliar, a pancreatite aguda pode exigir tratamento cirúrgico. É o que acontece quando a doença se agrava progressivamente, a despeito do tratamento médico adequado. Se no fim de 4 ou 5 dias não sobrevém melhora do estado geral, indicando a regressão do processo, deve-se admitir que a causa da doença persiste ou que sobrevieram complicações, sendo necessário o tratamento cirúrgico para sua remoção. A supuração da glândula necrosada e a sua propagação para os tecidos vizinhos, inclusive peritônio, a formação de coleção líquida na retrocavidade ou de

pseudocisto são beneficiados pela drenagem. Se se encontrar seqüestros pancreáticos, pode-se retirá-los, evitando traumatizar o tecido remanescente.

A laparotomia, desde que não exista contra-indicação formal, deve ser obrigatória, sempre que o diagnóstico é incerto e se suspeite da existência de afecção não pancreática e só passível de tratamento cirúrgico. Nesses casos, não deve haver hesitação, pois que a omissão pode significar risco maior que a operação.

Os casos comprovados de pancreatite aguda, que se acompanham de outras doenças abdominais podem também necessitar tratamento cirúrgico. É o que acontece quando coexistem com a pancreatite, trombose da artéria mesentérica, apendicite aguda, obstrução intestinal, perfuração das vias biliares, empiema da vesícula, colangite aguda, úlcera péptica perfurada ou perfuração intestinal. Embora a pancreatite possa ser tratada por meios conservadores, a doença concomitante exige tratamento cirúrgico de emergência.

TRATAMENTO CIRÚRGICO TARDIO

O tratamento conservador raramente remove a causa da doença. Se não existem complicações, como abscesso, hematoma retroperitoneal ou pseudocisto, espera-se a completa recuperação do paciente para proceder cuidadoso estudo semiológico e estabelecer a causa primária da afecção pancreática. Procedese, então, à operação destinada a remover essa causa e, assim, impedir a recidiva de novas crises agudas ou a progressão de pancreatopatia crônica, se a doença já atingiu esta fase de sua evolução.

Citaremos, apenas, as intervenções utilizadas para a remoção dos fatores etiológicos; essas mesmas operações serão explanadas com mais detalhes no capítulo da pancreatite crônica.

Começando pelas mais simples, as operações que, em casos particulares, devem ser utilizadas, são: drenagem da loja pancreática e da região sub-hepática, colecistostomia, colicistectomia, coledocostomia; eventualmente, poderá ser necessário praticar duodenotomia (retirada do cálculo ampolar ou áscaris parcialmente localizado no Wirsung), sendo talvez êste um dos casos em que o cateterismo do Wirsung pode ser tentado.

BIBLIOGRAFIA

1. ACKERMANN, L. V. — Acute pancreatitis following blood transfusion. Arch. Surg., 44:1065, 1942.
2. BARRETT, P. V. D.; THIER, S. O. — Meningitis and pancreatitis associated with sulfamethiazole. New Engl. J. Med., 268:36, 1963.
3. BARTLEY, C. W. — Steatorrhoea in a family. Brit. med. J., 4463:1161, 1950.
4. BECKER, V. — Chronisch Rezidivierende Pankreatitis. Panel Diskussion. 2 Weltkongress für Gastroenterologie, Munchen, 1962. Karger, Basel. IV:20, 1963.
5. BENCOSME, S. A.; LAZARUS, S. S. — The pancreas of cortisone treated rabbits; pathogenic study. Arch. Path., 62:285-295, 1956.
6. BERGENTZ, S. E.; EDLUND, Y. — Cortisone in experimental acute pancreatic lesions. Acta chir. scand., 119:24, 1960.
7. BERK, J. E. — The radical management of acute pancreatitis. Proceedings of 2nd Biennial Meeting of Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, pág. 217-222, 1961.
8. BOCKUS, H. L.; DOZZI, D. L. — Pancreatite aguda. In Bockus, H. L. Gastroenterologia, Atheneu, Rio de Janeiro, 1964, págs. 145-192.
9. BOVE, P. — Pancreatite purulenta aguda primária. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo, 6:17, 1951.
10. BOVE, P. — Tratamento das pancreopatias agudas. Rev. Cirurg. S. Paulo, 18:67, 1952.
11. BOVE, P. — Processos Inflamatórios da Junção Colédoco-pancreato-duodenal. Piratininga, S. Paulo, 1953.
12. BOVE, P. — Functional activity of exocrine human pathologic pancreas studied under the

- effects of some drugs. Proceedings of World Congress of Gastroenterology, 1958. Williams & Wilkins, Baltimore, 1959. 13. BOVE, P.; OLIVEIRA, M. R.; FRANCESCHINI, L.; SPERANZINI, M.; BRANCO, P.; FARIA, S. G. — Cateterismo de demora do ducto de Wirsung. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo, 15:291, 1960. 14. BRANCH, A. — Pancreatic necrosis in ethyl alcohol, methyl alcohol and arsenic poisoning. Canad. med. Ass. J., 51:428, 1944. 15. BROCCO, P. — Quelques idées nouvelles sur la pancréatite hémorragique. J. Chir. (Paris), 25:7, 1925. 16. BRODIE, N. N.; FICARRA, B. J. — Acute hemorrhagic pancreatitis. Amer. J. Surg., 63:394, 1944. 17. CARONE, F. A.; LIEBOW, A. A. — Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoid. New Engl. J. Med., 257:690, 1957. 18. CHALLIS, T. W.; REID, L. C.; HINTON, J. W. — Study of some factors which influence the level of serum amylase in dogs and humans. Gastroenterology, 33:818, 1957. 19. COMFORT, M. W.; STEINBERG, A. G. — Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroenterology, 21:54, 1952. 20. COPE, O.; CULVER, P. J.; MIXTER, Jr., C. G.; NARDI, G. L. — Pancreatitis. A diagnostic clue to hyperparathyroidism. Ann. Surg., 145:857, 1957. 21. COPPO, M.; CAVAZZUTI, F. — Trophopathic pancreopathy. Gastroenterologia (Basel), 99:145, 1963. 22. COTLAR, A. M.; HUDSON, T. L.; KAPLAN, M. H.; COHN Jr., I. — Experimental hemorrhagic pancreatitis produced by staphylococcal toxin. Surgery, 47:587, 1960. 23. COUVELAIRE, R. — Oedèmes Aigues du Pancreas. Essai Clinique et Experimental. Le Français, Paris, 1933. 24. DICKSON, I. — Acute pancreatitis following administration of isonicotinic acid hydrazide. Report of a case. Brit. J. Tuberc., 50:277-8, 1956. In Machella, T. E. — Medical aspects of pancreatitis. J. Amer. med. Ass., 169:1571-77, 1959. 25. DREILING, D. A.; JANOWITZ, H. D.; ROLBIN, H. — The effect of ACTH and cortical steroids on external pancreatic secretion in man. New Engl. J. Med., 258:603, 1958. 26. DREILING, D. A. — Chronisch Rezidivierende Pankreatitis. Panel Diskussion. 2 Weltkongress für Gastroenterologie, München, 1962. Karger, Basel. IV:3-60, 1963. 27. ELLIOTT, D. W.; WILLIAMS, R. D.; ZOLLINGER, R. M. — Alterations in the pancreatic resistance to bile in the pathogenesis of acute pancreatitis. Ann. Surg., 146:669, 1957. 28. ENQUIST, I. F.; ROSEN, R.; AIELLO, R. G.; IKEZONE, E. — Effect of hypothermia on experimental pancreatitis. Arch. Surg., 82:281, 1961. 29. ERICSON, S. M. — ACTH in the treatment of acute post-operative pancreatitis. Gastroenterologia (Basel), 93:129, 1960. 30. FLEXNER, S. — The constituent of the causing pancreatitis and the effect of colloids upon its action. J. exp. Med., 8:167, 1906. 31. FONKALSRUD, E. W.; LONGMIRE, W. P. — The occurrence of pancreatic anti-bodies and the experimental production of pancreatitis with pancreatic anti-serum. Surgery, 50:134, 1961. 32. FORREL, M. M.; GENEWEIN, E. — Über die bedeutung der galle und des trypsins für entstehung der akuten pankreasnekrose. Z. ges. exp. Med., 125:532, 1955. 33. GEEVARGHESE, P. J.; PILLAI, V. K.; PITCHUMONI, C. S. — The Aetiopathogenesis of Chronic Relapsing Pancreatitis. IInd World Congress of Gastroenterology, Munich, 1962. IV:153-5, 1963. 34. GIRARD, M.; BEL, A. — A propòs du traitement des pancreatites par les inhibiteurs de trypsine. Rev. int. Hépt., 13:577, 1963. 35. HANSSON, K.; LUNDH, G.; STENRAM, V.; WALLERSTRÖM, A. — Reflux of bile containing deconjugated bile acids as etiological factor in acute haemorrhagic pancreatitis. IInd World Congress of Gastroenterology, Munich, 1962. IV:109-112, 1963. 36. HJORTH, E. — Contribution to the knowledge of pancreatic reflux as an etiological factor in chronic affections of the gallbladder. Acta chir. scand., supplementum 134, 1947. 37. JACKSON, C. E. — Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. Ann. intern. Med., 49:829, 1958. 38. JENSEN, C. B.; IMAMOGLU, K.; ROOT, H. D.; WANGENSTEEN, O. H. — The effect of hypothermia on experimentally induced haemorrhagic pancreatic necrosis. Gastroenterology, 40:532, 1961. 39. JONES, M. F.; CALDWELL, J. R. — Acute hemorrhagic pancreatitis associated with administration of chlorthalidone. New Engl. J. Med., 267:1029, 1962. 40. JOYEUSE, R.; HALLENBECK, G. A.; McCAUGHEY, W. T. E. — Experimental production of pancreatitis by infusion of mixtures of bile and pancreatic juice into pancreatic duct. Ann. Surg., 156:74, 1962. 41. LEGER, L.; BREHANT, J. — Chirurgie du Pancreas. Masson, Paris, 1956. 42. LEVRAT, M.; BRET, P. — La stratigraphie dans le diagnostic radiologique des pancreatites chroniques. Iie. Congrès Mondial de Gastro-Enterologie, Munich, 1962. IV:128-131, 1963. 43. LONGO, O. F.; SOSA GALLARDO, C. — Pancreatitis aguda. Doce años de experiencia com novocaina endovenosa. Actas del V Congreso Argentino de Gastroenterologia. Buenos Aires, 1959, págs. 421-426. 44. MALLET-GUY, P.; JEANJEAN, R.; MARION, P. — La Chirurgie Biliaire sous Controle Manometrique et Radiologique Per-operatoire. Masson, Paris, 1947. 45. MALLET-GUY, P.; FEROLDI, J.; REBOUL, E. — Recherches Experimentales Aigues. Leur Provocation par l'Excitation du Nerf Splanchnique Gauche. Lyon Chir., 44:281, 1949. 46. MARTIN, L.; CANSECO, J. D. — Pancreatic calculosis. J. Amer. med. Ass., 135:1055, 1947. 47. MATHON, J. E. — La corticothérapie dans les syndromes pancreatiques aigues. J. Chir. (Paris), 80:83, 1960. 48. McPHEDRAN, H. T.; LEE, S. B. — Effect of intraductal or intravascular norepinephrine infusion on the development of acute hemorrhagic pancreatitis. Surgery, 53:490, 1963. 49. McHARCAY, G.; CRAIGHEAD, C. C.; BALART, L.; CRADIC, H.; LA GRANGE, C. — Pancreatitis. Intrapancratic proteolytictrypsin activity. Evaluation of a trypsin inhibitor. J. Amer. med. Ass., 183:527, 1963. 50. MENGUY, R. B.; HALLENBECK, G. A.; BOLLMAN, J. L.; GRINDLAY, J. H. — Intraductal pressure and sphincteric resistance in canine pancreatic and biliary ducts after various stimuli. Surg. Gynec. Obstec., 106:306, 1958. 51. MILLBOURN, E. — On the excretory ducts of the pancreas in man. A radiological and anatomical

- study. *Acta Anat. (Basel)*, 9:1, 1950. 52. NEGULESCU, T. HARPER, H. A.; CRANE, J. T.; GOLDMAN, L. — Trypsin inhibitor and proteolytic enzyme activity in dogs after ethionine-induced pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, 102:196, 1961. 53. NORTHAN, B. E.; ROWE, D. X.; WINSTONE, N. D. — Methaemalbumin in the differential diagnosis of acute haemorrhagic and oedematous pancreatitis. *Lancet*, 1:348, 1963. 54. OPIE, E. L. — Diseases of the Pancreas. Its Cause and Nature. Lippincot, Philadelphia, 1910. 55. ORBACH, H. — Die prä, intra und post-operative prophylaxe bei der chronischen pankreatitis. II Weltkongress für Gastroenterologie, Munchen, 1962. IV:132-133, 1963. 56. OTADUY — Enfermedades Agudas del Pancreas. Salvat, Bilbao, 1943. 57. PIAULACHS, P. — Pancreopatiás agudas. Salvat, Barcelona, 1945. 58. PLOUGH, I. C.; KYLE, L. H. — Pancreatic insufficiency and hyperparathyroidism. *Ann. intern. Med.*, 47:590, 1959. 59. POILLEUX, F.; GUILLET, R. — Les dystonie biliaries. 50e. Congres Français de Chirurgie. Informations et Rapports, 1947. 60. POPPER, H. L.; NECHELES, H.; RUSSEL, K. C. — Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis. *Surg. Gynec. Obstet.*, 87:79, 1948. 61. PROBSTEIN, J. G.; GRAY, S. H.; SACHAR, L. A.; RINDSKOPF, W. J. — Surgical implications of acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, 59:189, 1949. 62. SPERANZINI, M. B.; BOVE, P.; OLIVEIRA, M. R.; CAPPELLANO, G.; BRANCO, P. D.; FUGIMURA, I. — Esplenoportografia. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 19:1, 1964. 63. STUMPF, H. H.; WILLENS, S. L.; SOMOZA, C. — Pancreatic lesions and peripancreatic fat necrosis in cortisone-treated rabbits. *Lab. Invest.*, 5:224-235, 1956. 64. THAL, A. — Studies on pancreatitis. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by Arthus sensitization reaction. *Surgery*, 37:911, 1955. 65. THOMPSON, B. W.; LIPIN, P. J. — Propylthiouracil in hemorrhagic pancreatitis. *Arch. Surg.*, 86:243, 1963. 66. TSUKIYAMA, Y. — Clinical and experimental studies on blood sugar changes in acute pancreatitis. IInd World Congress of Gastroenterology, Munich, 1962. IV:119-123, 1963. 67. WELS, P. B.; TAHERI, S. A. — Hypothermia in acute hemorrhagic pancreatitis. *Arch. Surg.*, 85:817, 1962.