

Fernando Leal Pereira

**Fístula pancreática após duodenopancreatectomia:
correlação dos aspectos intra-operatórios e
histologia do pâncreas**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**São Paulo
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Fernando Leal Pereira

**Fístula pancreática após duodenopancreatectomia:
correlação dos aspectos intra-operatórios e
histologia do pâncreas**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral
Orientador: Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Jr.

**São Paulo
2007**

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Pereira, Fernando Leal
Fístula pancreática após duodenopancreatectomia: correlação dos aspectos intra-operatórios e histologia do pâncreas. / Fernando Leal Pereira. São Paulo, 2007.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Cirurgia Geral
Orientador: Adhemar Monteiro Pacheco Jr.

1. Fístula pancreática 2. Pancreaticoduodenectomia 3. Pâncreas/
anatomia & histologia 4. Ductos pancreáticos

DEDICATÓRIA

À minha noiva, **Cristiane**,
minha grande paixão, companheira e amiga,
pelo carinho, paciência, incentivo e amor incondicionais,
por tornar fantástica toda minha vida.

À minha mãe, **Zélia**
para a qual não encontro palavras que expressem
minha gratidão, amor e carinho,
pelas suas virtudes, dedicação e apoio em todos os tempos.

Ao meu pai, **Plácido**
exemplo real de dedicação à medicina e ao doente,
de conduta moral e ética irrefragável,
pela excelência da realização do estudo histológico desta
dissertação.

“Torne-se oceano!”

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMENTOS

À **Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo** e à **Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, berço de tradicional escola médica, formadora de profissionais de extrema capacidade e abrigo a todos os enfermos que a procuram.

À **Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, pela oportunidade de realização deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Adhemar Monteiro Pacheco Jr.**, cuja paciência e competência no ensino cirúrgico, tranqüilidade e seriedade no transmitir do saber atestam o grande orientador e Mestre. Devo-lhe esta orientação e o auxílio nos primeiros passos das grandes cirurgias bileo-pancreáticas. Agradeço ao privilégio de pertencer ao seu Grupo.

Ao **Prof. Dr. Luiz Arnaldo Szutan**, cirurgião que tenho como exemplo de dedicação aos doentes, bom senso, seriedade no trabalho e honestidade, pelos ensinamentos transmitidos em todos estes anos de convívio. Pela importante colaboração através de suas críticas em minha aula de qualificação.

Ao **Prof. Dr. João Fava**, cuja sabedoria, senso crítico e desenvolvimento cirúrgico adquiridos na extensa prática clínica o fazem cirurgião respeitado e admirado no meio acadêmico.

Ao **Prof. Dr. Fares Rahal**, a quem respeito pelo brilhantismo da carreira médico-cirúrgica e por constituir fiel exemplo de ética, espírito de justiça e técnica operatória apurada.

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto Malheiros**, Diretor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela seriedade e determinação desta chefia, meu sincero respeito.

Ao **Prof. Dr. Rodrigo Altenfelder Silva**, Chefe do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas, definitivamente um exemplo em liderança, pelos ensinamentos em todos esses anos.

Aos **Profs. Drs. Danilo Gagliardi, José Cesar Assef, Paulo Roberto Corsi, Roberto Saad Jr., Sílvia Cristine Soldá**, pela experiência transmitida e pela amizade.

Ao **Prof. Dr. Armando Ângelo Casaroli**, exemplo profissional, de bondade e honestidade inigualáveis, pelos ensinamentos e pela rica contribuição em minha aula de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Paulo Herman**, pela colaboração através de suas críticas em minha aula de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Giulio Cesare Santo**, patologista de extrema capacidade e versatilidade diagnóstica reconhecida tanto por cirurgiões como por patologistas, pela contribuição através de suas críticas em minha aula de qualificação.

Ao **Prof. Dr. Rubens Augusto Brazil Silvado**, cirurgião e endoscopista de renome, de importante influência nos estudos do câncer gástrico precoce em nosso País, pela contribuição em minha carreira acadêmica.

Ao **Prof. Ronaldo Elias Carnut Rêgo** que gentilmente cedeu a idéia tema para a realização deste estudo.

Ao amigo **Arnaldo Lacombe**, companheiro inseparável, por compartilhar das minhas alegrias e vitórias, pela acolhida nas tristezas e derrotas, pelas palavras encorajadoras e colaboração irrefutável desde o início de minha carreira médica.

Ao amigo **Louremir Reinaldo Jerônimo**, profissional de perseverança e astúcia invejável, de sabedoria e senso crítico únicos, pelo apoio fraterno incansável em todos os momentos de minha carreira.

Ao amigo **Honorly Souza Mondini**, autêntico exemplo de determinação e luta pela vida. Companheiro em sua mais fiel definição, pela amizade compartilhada todos esses anos.

Ao amigo **Dan Enger Ruiz**, cirurgião perspicaz, de determinação excepcional, pelo auxílio em todos esses anos e mormente na tradução para a língua inglesa desta dissertação.

Ao amigo **Flavio Augusto Lacaze Queiroz**, brilhante cirurgião, de espírito inteligente e ativo, de cultura inigualável, pelo apoio irrestrito à realização desta dissertação.

Aos amigos **Alexandre Shiniti Sassatani, André Ibrahim David, Andreas Koszka, Antonio Augusto Tupinambá Bertelli, Caio Gustavo Gaspar de Aquino, Cristina Hachul Moreno, Daniela Mina, Fernando Torres Vasquez, Helena Costa Koerbel, Luiz Gustavo Rivelo, Marcelo Francez, Maurício Rodrigues Jordão, Mozar Horn, Oswaldo Lourenço de Molla Neto e Tércio de Campos**, pelo incentivo constante, pela amizade, companheirismo e pelos inestimáveis momentos vividos juntos.

Ao **Prof. André de Moricz** pelo apoio e pela realização da ilustração da técnica operatória.

Ao **Departamento de Ciências Patológicas** da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, mormente ao **Prof. Dr. Dino Martini Filho** pela cessão do material base para realização dos exames anatomopatológicos.

À **Dra. Helena Muller**, pelo incentivo e auxílio em fase importante desta dissertação.

Aos funcionários do **Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia de Presidente Prudente**, pela dedicação na etapa da análise histológica deste trabalho.

À acadêmica **Adriana Weinfeld**, pelo auxílio na primeira fase do estudo.

Às secretárias **Eliane Maria Beserra** e **Daniela Rolim**, pelo auxílio em diversos momentos deste trabalho.

À **Sadia Mustafa** e demais funcionários da biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela paciência e atenção no auxílio à pesquisa e revisão bibliográficas.

Ao **Sr. Euro de Barros Couto Júnior**, pela consultoria e análise estatística.

À **Profa. Dra. Zilda Gaspar Oliveira de Aquino**, pelo rigor e precisão na revisão da língua portuguesa.

À **Fernanda Matos Domingues Candelária**, pelo auxílio na diagramação e formatação desta dissertação.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para concretização deste trabalho.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1A4	Actina alfa de músculo liso
cm	centímetros
DPPP	Duodenopancreatectomia com preservação do piloro
GDP	Gastroduodenopancreatectomia
HE	Hematoxilina-eosina
HHF-35	Actina muscular
IHQ	Imuno-histoquímica
Inca	Instituto Nacional do Câncer
mm	milímetros
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
TM	Tricômico de Masson
U/L	Unidades por Litro
V9 Vim 3B4	Vimentina
x	vezes (aumento)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVO.....	09
3. MATERIAL E MÉTODO	11
3.1. Ética em pesquisa.....	12
3.2. Grupos de estudo	12
3.3. Análise histológica	16
3.3.1. Técnica com Hematoxilina-eosina	17
3.3.2. Técnica com Tricômico de Masson.....	18
3.3.3. Técnica com Imuno-histoquímica	20
3.4. Análise estatística	36
4. RESULTADOS	38
4.1. Análise dos prontuários.....	39
4.2. Análise estatística	41
4.2.1. Fístula e Textura Pancreática	41
4.2.2. Fístula e Calibre do ducto pancreático.....	42
4.2.3. Fístula e Avaliação anatomopatológica.....	43
4.2.4. Fístula e Avaliação anatomopatológica (Pâncreas normal e amolecido)	45
4.2.5. Calibre ductal e Avaliação anatomopatológica.....	46
4.2.6. Calibre ductal e Avaliação anatomopatológica (Pâncreas normal e amolecido)	46
5. DISCUSSÃO.....	49
6. CONCLUSÃO.....	58
7. ANEXOS.....	60
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
FONTES CONSULTADAS	74
RESUMO	75
ABSTRACT	76
APÊNDICE	77

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Americana de Câncer¹, estimou-se nos Estados Unidos uma ocorrência, em 2007, de aproximadamente 33.500 novos diagnósticos de câncer de pâncreas e de aproximadamente 28.800 óbitos pela doença no mesmo ano. Verificou-se um índice de sobrevida relativa em cinco anos (1995-2001), de 5% em qualquer estadio; de 15,2% com comprometimento local, ou seja, inteiramente confinado ao órgão; de 6,8% regional, quando se estende além dos limites do órgão, envolvendo linfonodos regionais ou ambas as situações, e de 1,8% com metástase à distância².

Em nosso país, de acordo com estudo do Instituto Nacional de Câncer (Inca) em 2005, previu-se para o ano passado, do total de 472.050 casos novos de câncer, uma porcentagem de 4% de câncer do pâncreas, ou seja, aproximadamente 18.882 casos novos da doença no país³. Ainda em nosso país, outro estudo em 2004, também pelo Inca, mostrou que a taxa de mortalidade por câncer de pâncreas por 100.000 homens é de 0,45 a 5,4, e a taxa por 100.000 mulheres de 0,39 a 4,91 nas Unidades da Federação, entre 1995 e 1999⁴.

Trata-se de uma incidência alarmante, ainda mais por se pensar que o diagnóstico de neoplasia maligna periampolar continua sendo um desafio ao cirurgião digestivo e a cura, basicamente, reside no tratamento cirúrgico ressectivo^{5, 6}.

A gastroduodenopancreatectomia (GDP) ou a duodenopancreatectomia com preservação do piloro (DPPP) tornou-se, ao longo dos anos, a cirurgia de escolha no tratamento das neoplasias periampolares, entretanto e por algumas décadas, constatavam-se altos índices de morbidade e mortalidade; em decorrência, a realização desta cirurgia era desaconselhada pela comunidade médica da época⁷.

O histórico da cirurgia pancreática data do final do século XIX, quando, em 1898, Alessandro Codivilla (1861-1912) fez a primeira ressecção da cabeça pancreática. Em 1912, Walter Kausch (1867-1928), na Alemanha, relatou a primeira excisão com sucesso do duodeno e uma parte do pâncreas em dois tempos por neoplasia periampolar. Kausch realizou a operação, em 21 de agosto de 1909, num paciente do sexo masculino, no qual havia sido diagnosticado carcinoma da papila duodenal. A primeira cirurgia em um tempo, também por neoplasia da papila de Vater, foi realizada em 1914, por George Hirschel, em Heidelberg. O paciente chegou a ter alívio da icterícia, mas faleceu um ano após a operação. Era uma época em que ainda se desconhecia a utilização de vitamina K, assim como uma descrição dos tipos sangüíneos⁸. Em 1918, Lester Reynold Dragstedt (1883-1975) mostrou uma nova possibilidade de ressecção com a realização da duodenectomia total em cães e porcos. Em 1922, Tenani, na Itália, realizou com sucesso uma duodenopancreatectomia parcial em dois tempos^{9, 10}.

Allen Oldfather Whipple (1850-1937), em 21 de agosto de 1934, realizou a duodenopancreatectomia em dois tempos e seu paciente sobreviveu por oito meses, conforme relatou em 1935¹¹. Em 1940 Whipple publicou sua primeira duodenopancreatectomia em um único tempo¹⁰.

Hoje mundialmente difundida, a primeira duodenopancreatectomia foi descrita por Kausch na Alemanha em 1912¹². Outros grupos na Europa também realizaram essa operação nos 20 anos seguintes, mas somente após a descrição do procedimento por Whipple e colaboradores em 1935 é que se tornou famosa e aceita. Infelizmente, durante os primeiros 50 anos sucessivos de experiência com o procedimento, seus índices de morbidade e mortalidade pós-operatórias eram inaceitavelmente altos. Além disso, os índices de sobrevida para o paciente com

câncer pancreático eram desapontadores, com uma taxa menor que 5% em 5 anos de pós-operatório¹³.

Apesar do desenvolvimento tecnológico do período, no final da década de 60 e durante a década de 70, os resultados pobres em relação à sobrevida dos pacientes submetidos ao procedimento eram tantos, que alguns autores chegaram a sugerir o abandono da duodenopancreatectomia para o tratamento do câncer de pâncreas¹⁴⁻¹⁷.

Entretanto, os resultados da duodenopancreatectomia melhoraram gradualmente desde meados dos anos 80, principalmente devido ao entendimento mais apurado das doenças pancreáticas, aos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados pré, intra e pós-operatórios. Especialmente, em razão dos cuidados de terapia intensiva, anestesia, assim como do maior entendimento no manejo do uso de antibióticos profiláticos e terapêuticos e, devido ao aparecimento dos centros de atendimento com acentuado número de pacientes (“centros de excelência”). Assim, houve um decréscimo considerável e progressivo na mortalidade, mantendo, em sua maioria, taxas de 5%, apesar de ainda se observarem taxas de morbidade altas em até 50%¹⁸.

Apesar de toda segurança que o procedimento atualmente oferece, a fístula pancreática, dentre as complicações no pós-operatório, é observada com frequência e contribui substancialmente para o aumento do índice de insucesso¹⁹. Esta é uma complicação freqüente e problemática da duodenopancreatectomia, com incidência entre 8 e 25%, influenciando tanto a morbidade, quanto a mortalidade nos resultados pós-operatórios¹. Há descrição de inúmeras complicações com a ocorrência da fístula pancreática, desde pequenas infecções de feridas operatórias, até peritonites seguidas de sepse e óbito do doente²⁰.

Alguns estão relacionados à gênese da fístula pancreática. Dentre eles, a consistência do tecido pancreático remanescente e o calibre do ducto pancreático principal têm sido destacados por alguns autores²¹⁻²⁴.

Há uma suposição de que tecidos pancreáticos macroscopicamente normais, de consistência amolecida, associados aos ductos pancreáticos menos calibrosos ou de tamanhos normais, predispõem a ocorrência de fístula da anastomose pancreato-entérica devido, principalmente, a dificuldades técnicas, reserva exócrina preservada e fluxo de suco pancreático aumentado^{2, 24}. Por outro lado, é muito sustentada a hipótese de que a anastomose realizada em pâncreas com tecido fibroso, característico da pancreatite crônica, tem incidência significativamente reduzida de complicações referentes à anastomose^{2, 26}.

A análise da consistência pancreática pode ser estudada subjetivamente, através de achados macroscópicos intra-operatórios pelo cirurgião ou com a quantificação histológica, da determinação e classificação dos diversos graus de fibrose e inflamação, que podem alterar a consistência do tecido pancreático em diferentes padrões de rigidez²⁷.

Poucos estudos analisam a histologia do pâncreas após anastomose pancreato-entérica e sua relação com a evolução das fístulas pancreáticas²⁴.

Histologicamente, o pâncreas possui duas porções distintas, a exócrina e a endócrina. O pâncreas exócrino constitui 80 a 85% do órgão. É composto por inúmeras pequenas glândulas (ácinos) que contêm um epitélio de células colunares piramidais, dispostas radialmente por sobre a superfície da mesma. Pequenas microvilosidades projetam-se da superfície das células secretórias para a luz. As células acinares são fortemente basofílicas por apresentarem abundante quantidade de retículo endoplasmático rugoso, localizado na camada basal da célula²⁸.

As células responsáveis pelas secreções pancreáticas ricas em enzimas são as células acinares - um tipo de célula serosa que forma as glândulas compostas túbulo-acinares ou túbulo-alveolares. Os aglomerados de ácinos e seus sistemas de ductos são separados por tecido conjuntivo areolar, que tem continuidade naquele que reveste os lóbulos pancreáticos. O ácino é composto por uma fina camada única de células piramidais, cujas estreitas extremidades apicais alcançam a luz e cujas largas bases repousam sobre uma fina membrana basal e tecido conjuntivo reticular. As porções terminais do sistema de ductos pancreáticos estendem-se para dentro dos ácinos, de modo que as células achatadas dos ductos ficam interpostas entre algumas células acinares e a luz glandular. Estas células dos ductos, que se colocam dentro dos ácinos, são conhecidas como células centro-acinares²⁹.

No pâncreas do indivíduo em jejum, a porção apical das células acinares está carregada de grânulos secretores refringentes - os grânulos de zimogênio. Estes possuem propriedades tintoriais acidófilas nos cortes histológicos de rotina. A porção basal intensamente basófila da célula aparece lamelar ou filamentosa na microscopia óptica e sua grande afinidade por corantes básicos se deve à alta concentração de ribonucleoproteínas (Fig. 1/ p.8). O complexo de Golgi é uma organela muito bem desenvolvida e faz parte de mecanismo secretório. Sua localização exata varia com a abundância de grânulos de zimogênio; pode-se encontrar próxima ao ápice da célula, quando há poucos grânulos, e supranuclear ou lateral ao núcleo, durante as fases em que o citoplasma apical está repleto de grânulos armazenados. O núcleo, localizado na base das células acinares, é esférico e contém um volumoso nucléolo. Algumas células são binucleadas²⁷.

As células endócrinas do pâncreas são encontradas em grupamentos espalhados por todo o órgão e designadas comumente ilhotas de Langerhans;

consistem em aglomerados que variam de poucas a centenas de células no tecido acinar. Ocasionalmente, podem-se encontrar células insulares isoladas entre as células secretoras exócrinas dos ácinos pancreáticos. A ilhota é ricamente vascularizada, possuindo inúmeros capilares que, provavelmente, envolve cada célula endócrina. O tecido acinar, por outro lado, é bem menos provido de capilares²⁷.

As técnicas adequadas de fixação e coloração revelam a presença de vários tipos de células. Os dois tipos mais comuns são as células alfa ou A, maiores e em forma de chama, que constituem cerca de 20%, e as células beta ou B, menores, que constituem cerca de 75% das células insulares. Um terceiro tipo de célula, encontrado com menor freqüência, cerca de 5%, contém grânulos pequenos com propriedades tintoriais também diferentes. São denominadas células delta ou D. Por fim, há ainda a existência das células PP (polipeptídio pancreático) em, aproximadamente, 10%. Estas podem ser principalmente diferenciadas morfológicamente pelas suas propriedades tintoriais, pela estrutura morfológica de seus grânulos e, mais importante, pelo seu componente hormonal mostrado em estudos imuno-histoquímicos, que empregam anticorpos específicos aos tipos individualizados de hormônios²⁷.

O pâncreas secreta 1,5 a 3,0 litros diários de um fluido alcalino que contém enzimas e pró-enzimas (zimogênios). Essa secreção é ajustada à sua própria carga de trabalho, ou seja, é determinada pelo volume e característica do conteúdo duodenal. A regulação desta secreção é processo complexo que envolve fatores hormonais e nervosos. Os fatores mais importantes são os hormônios secretina e colecistocinina, produzidos no duodeno. O primeiro estimula a secreção de água e bicarbonato pelas células ductais e o segundo aumenta a liberação de zimogênio

pelas células acinares. Quando o pâncreas é estimulado, há uma migração das vesículas que contém grânulos de zimogênio para a porção apical da célula havendo, então, a liberação do mesmo para a luz acinar².

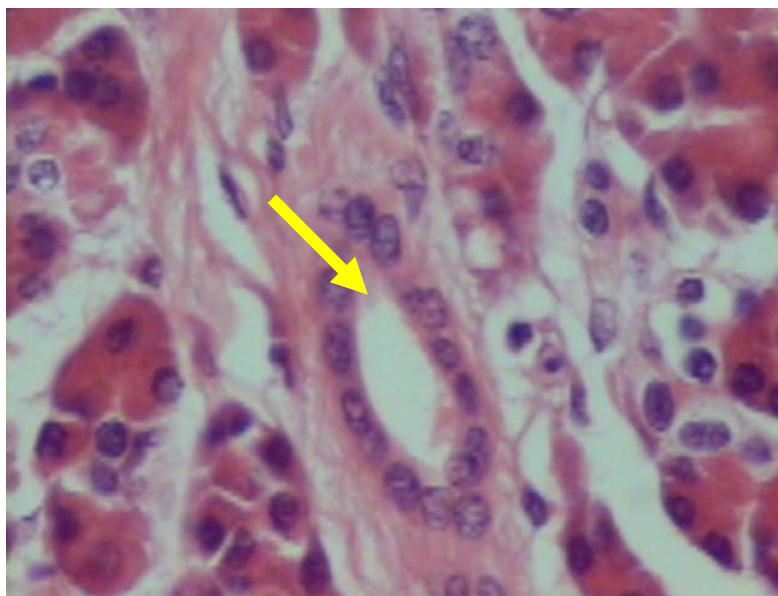


FIGURA 1. Pâncreas normal – ducto pancreático (HE 400x - Contribuição do arquivo do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia de Presidente Prudente, 2006).

O conhecimento do débito da secreção pancreática sustenta ainda mais os estudos que mostram a relação direta do baixo valor desta em mililitros com a consistência endurecida do coto pancreático remanescente e sua menor incidência de deiscência da anastomose pancreática²¹. Entretanto, apesar do valor da cirurgia pancreática no tratamento da neoplasia periampolar, a literatura não mostra um número representativo de estudos, com significância estatística, que analisem o calibre do ducto de Wirsung, os achados anatomopatológicos pancreáticos e os correlacionem com o número de fístulas pancreato-entéricas^{23, 30,31}.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a ocorrência de fístula pancreática após anastomose pancreato-jejunal, em doentes submetidos à duodenopancreatectomia por neoplasia maligna periampolar, com aspectos intra-operatórios da consistência glandular e do calibre do ducto pancreático principal, em associação aos achados histológicos de fibrose e inflamação encontrados na microscopia óptica do tecido pancreático.

3. MATERIAL E MÉTODO

Analisou-se, através de um estudo retrospectivo com dados secundários obtidos por meio das informações de prontuários médicos do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), de 1990 a 2005, dos pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna periampolar e que foram submetidos ao tratamento cirúrgico ressectivo.

3.1. Ética em pesquisa

Este estudo foi submetido à avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de São Paulo e liberado para sua realização (Apêndice / p.77).

3.2. Grupos do estudo

Identificaram-se, no banco de dados do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas, os doentes submetidos à gastroduodenopancreatectomia ou duodenopancreatectomia com preservação do piloro por neoplasia maligna periampolar, atendidos no Departamento de Cirurgia da ISCMSP, no período supracitado.

Todos os prontuários foram confrontados a um protocolo (Anexo 1/ p.61), obedecendo aos seguintes critérios de inclusão:

- Tipo semelhante de reconstrução pancreato-jejunal término-lateral com ou sem canulação do ducto pancreático principal.
 - Tempo de internação superior a 4 dias de pós-operatório³¹.
 - Margem de ressecção livre de neoplasia.
-

- Identificação dos blocos de parafina correspondentes junto ao Departamento de Ciências Patológicas da Santa Casa de São Paulo.

Conforme a conduta já estabelecida no Grupo de Vias Biliares e Pâncreas, o tratamento ressectivo da neoplasia periampolar, seja GDP ou DPPP, tem como tipo de reconstrução definida a de alça única. Entretanto, há uma variação representada pelo grampeamento linear (geralmente com grampeador linear Ethicon TLC 75 mm®) seguida de entero-entero anastomose manual em dois planos com Vicryl® 4-0, de modo a impedir o contato das secreções bíleo-pancreáticas. A anastomose bíleo-digestiva foi habitualmente término-lateral, confeccionada com pontos contínuos de Caprofyl® 4-0. Já a anastomose pancreato-entérica realizada também término-lateral, do tipo ducto-mucosa com pontos separados de fio absorvível sintético trançado (Vicryl®) 4-0 ou 5-0 até o ano de 1997 e a partir deste período até o final de nosso estudo, as anastomoses pancreáticas foram normatizadas com pontos separados de fio monofilamentar absorvível sintético (Caprofyl®) 4-0 ou 5-0 com (Fig. 2 e 3/p.15).

Ainda no período intra-operatório estipulou-se a aferição do calibre ductal pancreático principal. Uma vez detectada a presença de ducto pancreático fino, a saber, menor que dois milímetros e que mostre uma dificuldade maior na anastomose, há a padronização na colocação de dreno de silicone na anastomose de maneira a guiar a linha de sutura. Há também uma rotina de drenagem sistemática da cavidade abdominal por dreno túbulo-laminar colocado junto à anastomose pancreato-jejunal e exteriorizado pelo flanco direito.

Uma vez terminada a operação, a peça operatória, na superfície de corte do pâncreas ressecado foi determinada uma classificação macroscópica da textura pancreática, a saber:

- Amolecida.
- Normal.
- Endurecida.

Verificou-se então, o índice de fístulas pancreáticas encontradas, caracterizando-se por fístula pancreática, com base no estudo de Verona em 2005, qualquer volume de drenagem de secreção abdominal rica em amilase, pelo dreno túbulo-laminar, colocado junto à anastomose e exteriorizado no flanco direito, a partir do 3º dia pós-operatório. A dosagem de amilase da secreção abdominal foi determinada pelo método laboratorial habitual e foram adotados como referência os valores da amilase no soro de até 115U/L, valores estipulados pelo Laboratório Central da ISCMSP e os da amilase do líquido abdominal apresentando pelo menos três vezes superior ao soro^{31, 32}.

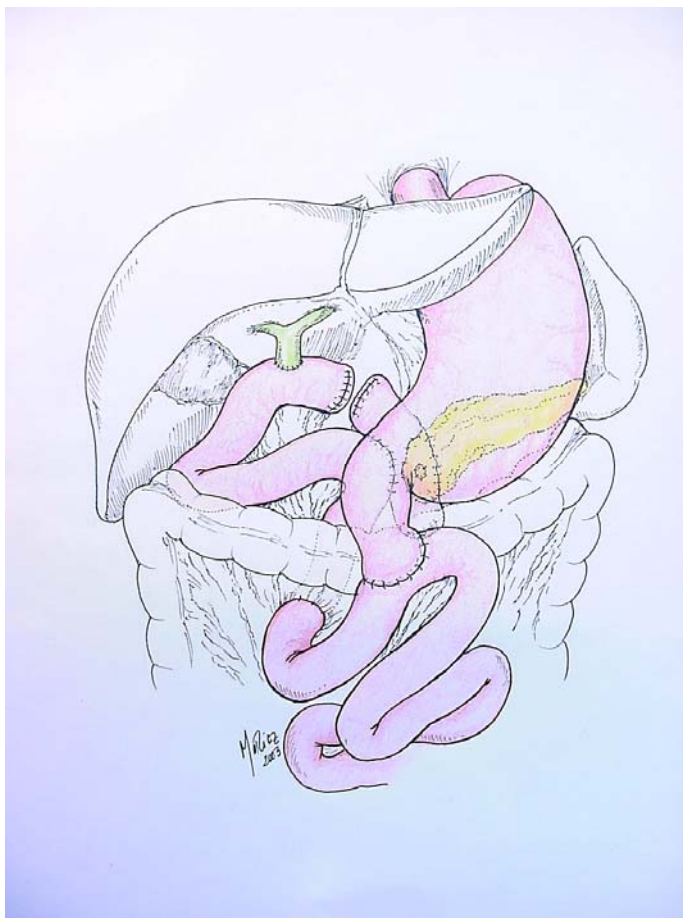


FIGURA 2. Padronização da reconstrução pós DPPP a partir de 1997 no Grupo de Vias Biliares e Pâncreas. (Desenho realizado pelo Dr. André de Moricz em 2003).

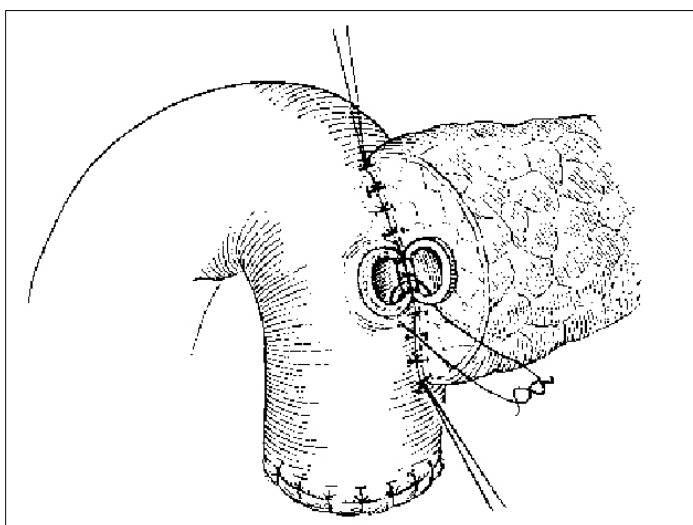


FIGURA 3. Anastomose ducto-mucosa (Ilustração de Lea e Feabiger em 1987).

3.3. Análise histológica

A análise histológica foi realizada por um único anatomopatologista do Laboratório de Anatomia Patológica e Citopatologia de Presidente Prudente, o Dr. Antônio Plácido Pereira, estipulando-se três tempos distintos:

Num primeiro momento, houve o estudo e classificação de acordo com a apresentação em coloração de rotina, a saber, hematoxilina-eosina. No segundo momento, os mesmos cortes analisados previamente foram submetidos à coloração do Tricômico de Masson e, por fim, houve a inclusão dessas lâminas em estudo de imuno-histoquímica:

- Actina Alfa de Músculo Liso (1A4);
- Actina Muscular (HHF-35) e
- Vimentina (V9 Vim 3B4).

Antes das colorações especiais, foi confeccionada uma lâmina controle e todas as demais foram coradas simultaneamente, de modo a manter o padrão de intensidade da coloração. O anatomopatologista, em sua avaliação, não teve conhecimento prévio de qual doente estava sendo estudado, pois sua análise foi feita de maneira aleatória, ocultando-se a identificação dos mesmos; também desconhecia o resultado pós-operatório individual.

3.3.1. Técnica com Hematoxilina-eosina

Foi utilizada a fixação feita em formol, Bouin, Duboscq e Helly e os cortes foram feitos em parafina³².

Soluções utilizadas:

a) Hematoxilina de Harris:

- Hematoxilina - 0,5 g
- Álcool absoluto - 5,0 ml
- Alúmen de potássio ou amônio - 10,0 g
- Óxido vermelho de mercúrio - 0,25 g
- Água destilada - 100,0 ml

b) Eosina:

- Eosina Y (amarela hidrossolúvel) - 0,5 g
- Água destilada - 10 ml
- Álcool a 95° - 90,0 ml
- Ácido acético (optativo) - 1 gota

c) Diferenciador:

- Álcool a 95° - 100,0 ml
- Ácido clorídrico - 5 gotas

Foi então seguido o seguinte protocolo de coloração:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
 2. Colocar em Hematoxilina durante 10 minutos.
 3. Lavar em água corrente até que os cortes se tornem azuis.
 4. Diferenciar rapidamente em álcool-ácido.
 5. Lavar em água corrente por 5 a 10 minutos.
-

6. Lavar rapidamente em álcool a 95°.
7. Colocar em Eosina por 1 a 2 minutos.
8. Diferenciar em álcool 95°.
9. Desidratar, diafanizar e montar.

Resultados esperados: Núcleos em azul; citoplasma, fibras colágenas, elásticas e neurofibrilas em vermelho³³.

3.3.2. Técnica com Tricômico de Masson

Foi utilizada a fixação Bouin e Helly. Todos os cortes foram feitos em parafina.

Soluções empregadas:

- a) Hematoxilina de Regaud.
 - b) Mistura Ponceu (solução estoque):
 - Ponceu de xilidina - 1,0 g
 - Fucsina ácida - 1,0 g
 - Escarlata de Biebrich - 1,0 g
 - Ácido acético glacial - 3 ml
 - Água destilada - 97,0 ml
 - c) Ácido fosfomolibdico:
 - Ácido fosfomolibdico - 1,0 g
 - Água destilada - 100,0 ml
 - d) Azul de anilina:
 - Azul de anilina hidrossolúvel - 2,0 g
 - Ácido acético glacial - 1,0 ml
 - Água destilada - 100,0 ml
-

e) Fast green

- Fast green - 2,0 g
- Ácido acético glacial - 1,0 ml
- Água destilada - 100,0 ml

Utilizamos o seguinte protocolo de coloração:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Lavar rapidamente em água destilada.
3. Colocar em Hematoxilina de Pegaud durante 30 minutos a quente ou 12 a 24 horas a frio.
4. Lavar em água destilada.
5. Lavar rapidamente em álcool a 95°.
6. Colocar em Mistura Ponceau por 30 minutos.
7. Lavar rapidamente em água acetificada a 1%.
8. Colocar em Ácido fosfomolibdico a 1% durante 10 a 30 minutos (retira o ponceau do colágeno).
9. Lavar em água destilada.
10. Colocar em Azul de anilina ou fast green durante 5 a 10 minutos.
11. Lavar em água acetificada a 1%.
12. Colocar em Ácido fosfomolibdico por 5 minutos.
13. Lavar rapidamente em água acetificada a 1%.
14. Desidratar, diafanizar e montar.

Resultados esperados: Núcleos celulares em preto. Citoplasmas, fibrina e fibrilas nervosas em vermelho brilhante. Colágeno, cartilagem e muco ácido em azul ou verde³³.

3.3.3. Técnica com Imuno-histoquímica

A interpretação histológica dos métodos imuno-histoquímicos, na maioria das vezes, depende da boa qualidade dos espécimes utilizados e da preservação dos seus antígenos, que requer cuidados prévios ao longo de toda a rotina histopatológica, incluindo a obtenção, o manuseio e a fixação adequada. Mesmo com todos os cuidados, o uso de fixadores à base de formaldeído, devido a sua composição e ao seu processo de ligação às moléculas - as “pontes aldeído-proteína” - podem alterar, destruir ou mascarar alguns antígenos ou epítomos. Como recurso de recuperação desses antígenos, podemos utilizar tratamento com enzimas proteolíticas, irradiação por microondas ou desnaturação em calor úmido.

Utilizou-se um micrótomo rotativo para a obtenção dos cortes histológicos de parafina com espessura de 2 μ . Essas fitas obtidas são colocadas em banho-maria histológico e os cortes depositados em lâminas previamente tratadas com uma solução de aminopropyl-triethoxysilane (APTS). As lâminas são levadas à estufa a 60° e lá deixadas por 24 horas, para que ocorra melhor adesão do tecido.

As secções foram submetidas ao seguinte protocolo de imuno-histoquímica³³:

1. Desparafinização em dois banhos de xilol, um a 60°C durante 15 minutos e outro à temperatura ambiente por 15 minutos.
 2. Passar em etanol a 100%, 95%, 80% e 70% por 30 segundos cada.
 3. Lavar em água destilada.
 4. Pré-tratamento das secções histológicas para recuperação antigênica com tampão citrato 10mM / pH 6,0.
 5. Resfriamento das lâminas por 20 minutos.
-

6. Lavar em água destilada.
 7. Bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 3% em metanol.
 8. Lavar em água destilada por 10 minutos por 2 vezes.
 9. Incubar as lâminas com anticorpo específico (policlonal ou monoclonal), diluído em tampão PBS-diluyente, durante 16 a 18 horas a 4°C, em câmara úmida.
 10. Lavar em tampão PBS com três trocas de 3 a 5 minutos cada.
 11. Incubar com anticorpo secundário (anti-Ig da espécie animal em que foi obtido o anticorpo específico), diluído em PBS, por 30 minutos a 37°C, em câmara úmida.
 12. Lavar em tampão PBS com três trocas de 3 a 5 minutos cada.
 13. Incubar com complexo PAP, obtido na mesma espécie animal do anticorpo específico, diluído em PBS, por 30 minutos a 37°C, em câmara úmida.
 14. Lavar em tampão PBS com três trocas de 3 a 5 minutos cada.
 15. Revelação e montagem:
 - Incubar as lâminas em solução substrato (Diaminobenzidina – DAB – 60 mg%), durante 3 a 5 minutos a 37°C, ao abrigo da luz. Em seguida, observar ao microscópio as lâminas controle-positivo, o desenvolvimento de precipitado castanho-dourado, como produto final da reação.
 16. Lavar em água corrente e destilada por 3 minutos.
 17. Contracorar com Hematoxilina de Harris por 1 minuto e lavar em água corrente e destilada.
 18. Imergir 4 vezes (rapidamente) em água amoniacal (solução aquosa de hidróxido de amônio a 0,5%), lavando, em seguida, em água corrente destilada.
-

19. Desidratar as lâminas em: etanol 50%, 80%, 95%, 100% (3 vezes) e xilol (3 vezes).

20. Montagem em lamínula em Entellan (Merck 1.07961) para leitura em microscopia óptica comum³³.

Determinaram-se critérios para a quantificação de fibrose e inflamação pancreática adaptada pelo Prof. Dr. Giulio Cesare Santo em 1999³⁴, da seguinte maneira:

- Fibrose perilobular: Fibrose envolvendo os lóbulos, mas sem penetrá-los, podendo ser focal ou extensa (Fig. 4, 5 e 6/ p.23).
 - Fibrose periacinar: Fibrose dentro dos lóbulos, respeitando os ácinos, mas formando septos (Fig. 7, 8 e 9/ p.24).
 - Cirrose: Substituição completa dos ácinos por fibrose (Fig. 10, 11 e 12/ p.25).
 - Ectasia ductal leve: Quando os ductos pancreáticos apresentarem dilatação sem alteração grosseira da morfologia (Fig. 13, 14 e 15/ p.26).
 - Ectasia ductal intensa: Quando houver alteração grosseira da morfologia dos ductos (Fig. 16, 17 e 18/ p. 27).
 - Atrofia glandular: Podendo ser restrita a ácinos ou lóbulos, focal ou generalizada (Fig. 19 a 24/ p. 28 e 29).
 - Infiltração por células inflamatórias: Podendo ser focal ou generalizada (Fig. 25, 26 e 27/ p.30).
-

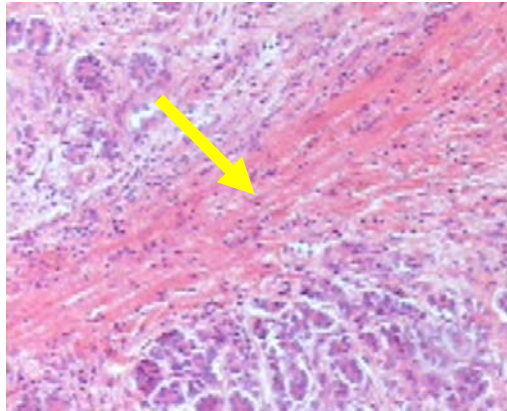


FIGURA 4. Fibrose perilobular extensa com infiltrado inflamatório difuso (HE - 40x).

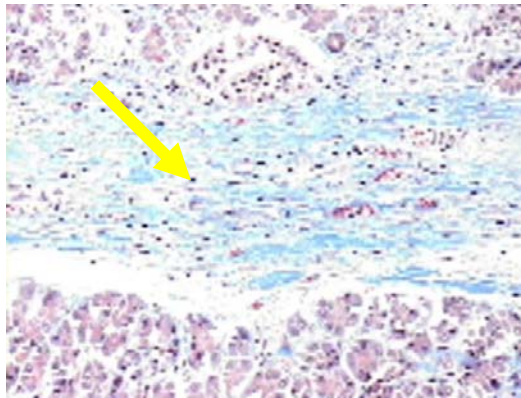


FIGURA 5. Fibrose perilobular extensa com infiltrado inflamatório difuso (TM - 40x).

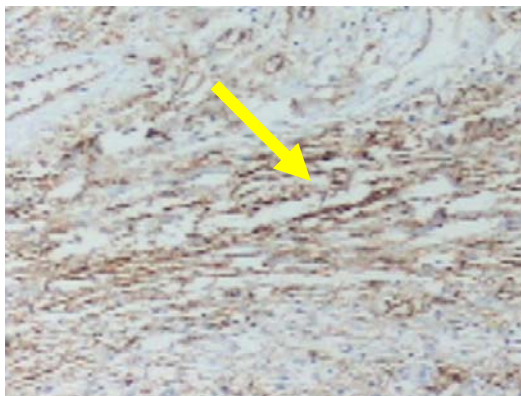


FIGURA 6. Fibrose perilobular extensa com infiltrado inflamatório difuso (1A4 - 40x).

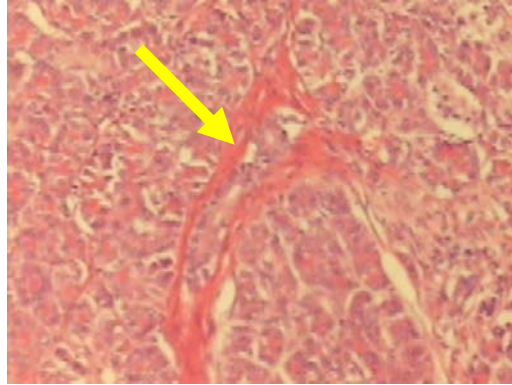


FIGURA 7. Fibrose intralobular formando septos (HE - 40x).

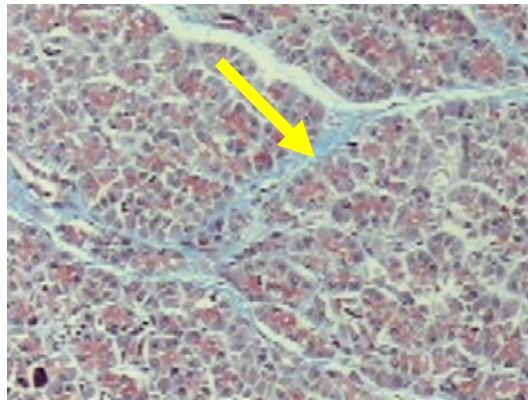


FIGURA 8. Fibrose intralobular formando septos (TM - 40x).

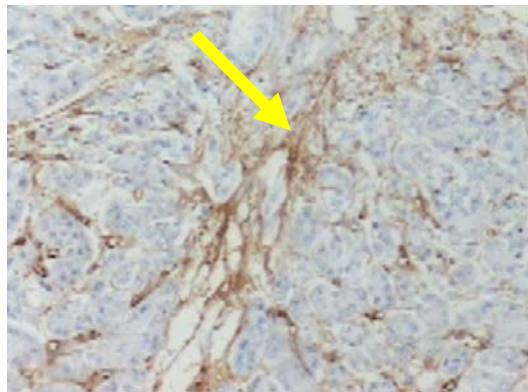


FIGURA 9. Fibrose intralobular formando septos (1A4 - 40x).

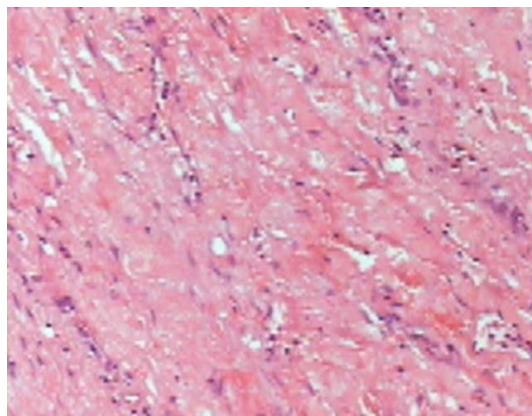


FIGURA 10. Cirrose difusa (HE - 40x).

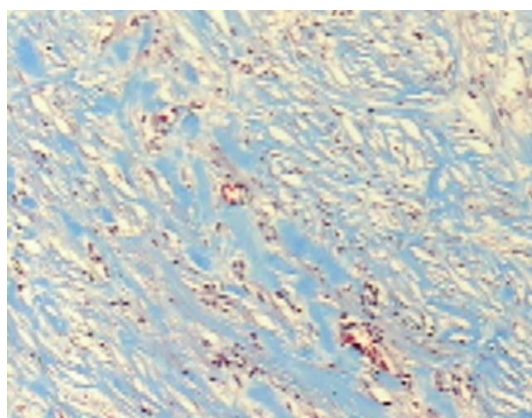


FIGURA 11. Cirrose difusa (TM - 40x).

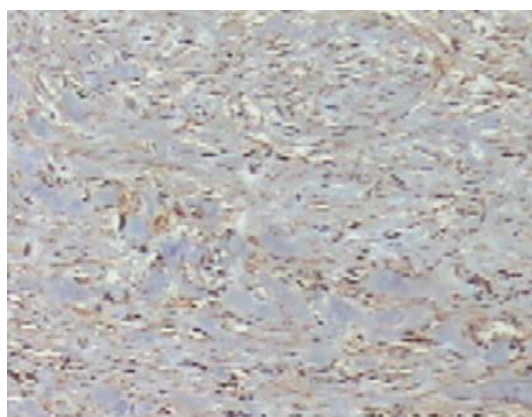


FIGURA 12. Cirrose difusa (V9 Vim 3B4 - 40x).

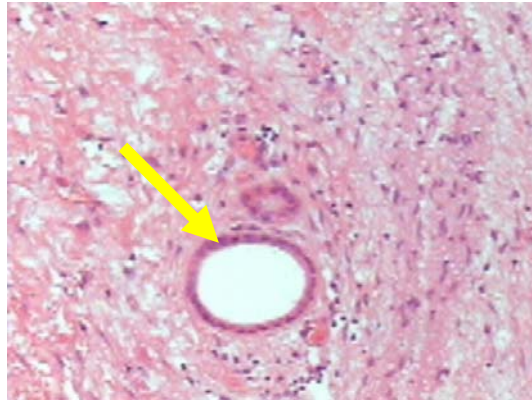


FIGURA 13. Ectasia ductal leve com área de cirrose (HE - 40x).

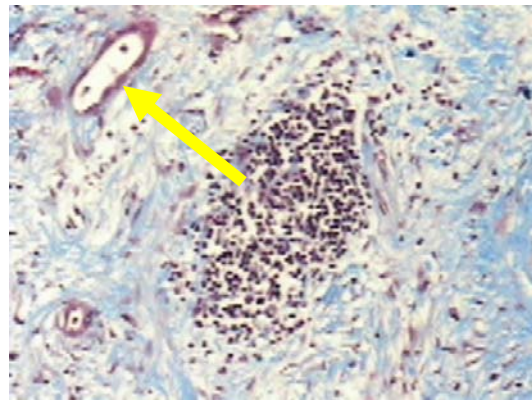


FIGURA 14. Ectasia ductal discreta em área de cirrose com infiltrado inflamatório focal (TM - 40x).

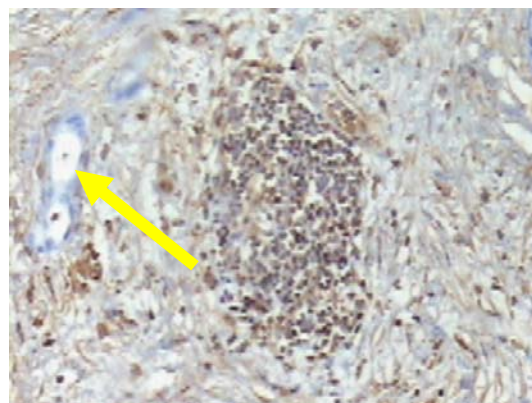


FIGURA 15. Ectasia ductal discreta em área de cirrose (1A4 - 40x).

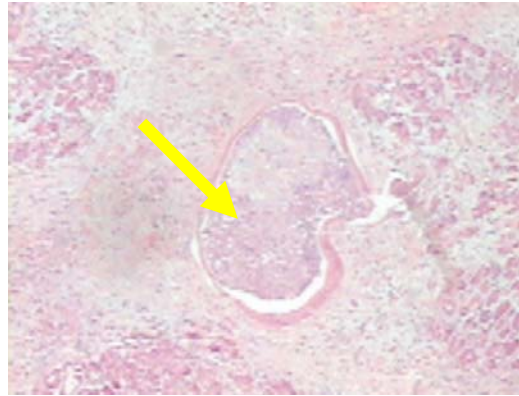


FIGURA 16. Ectasia ductal intensa (HE - 40x).

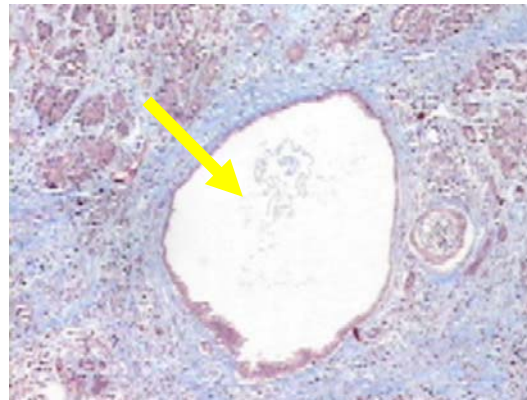


FIGURA 17. Ectasia ductal intensa (TM - 40x).



FIGURA 18. Ectasia ductal intensa (1A4 - 40x).

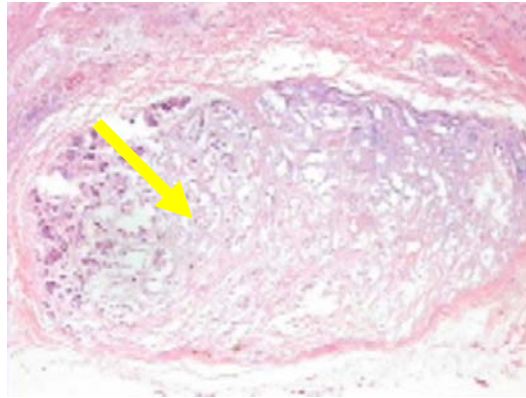


FIGURA 19. Atrofia glandular lobular com substituição por necrose (HE -40x).

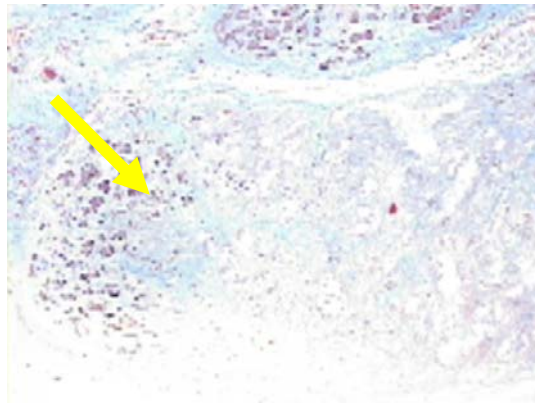


FIGURA 20. Atrofia glandular lobular (TM - 40x).

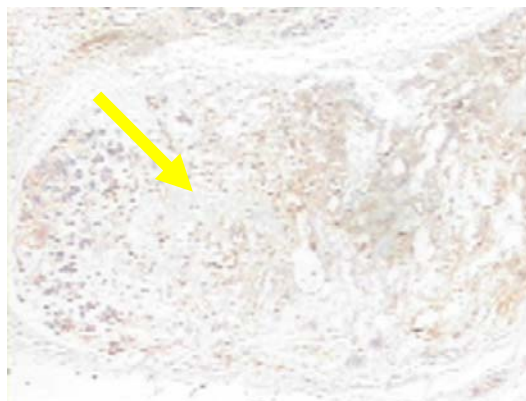


FIGURA 21. Atrofia glandular lobular (V9 Vim 3B4 - 40x).

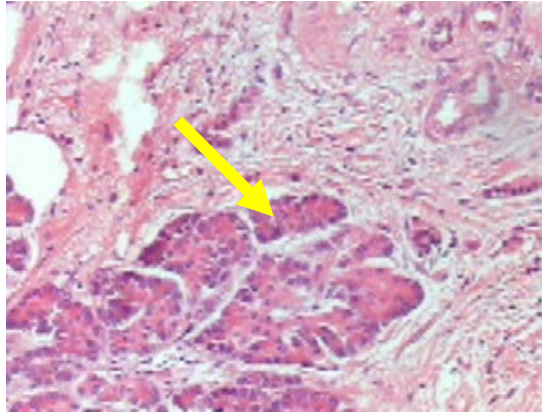


FIGURA 22. Atrofia glandular generalizada (HE - 40x).

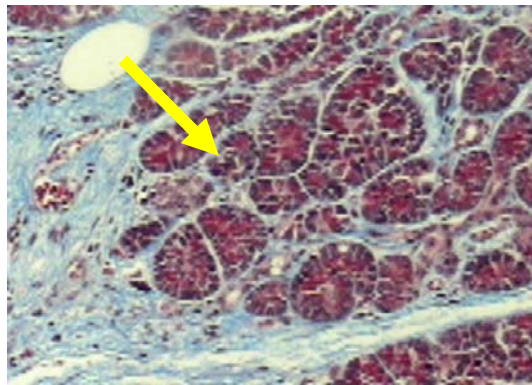


FIGURA 23. Atrofia glandular generalizada (TM - 40x).

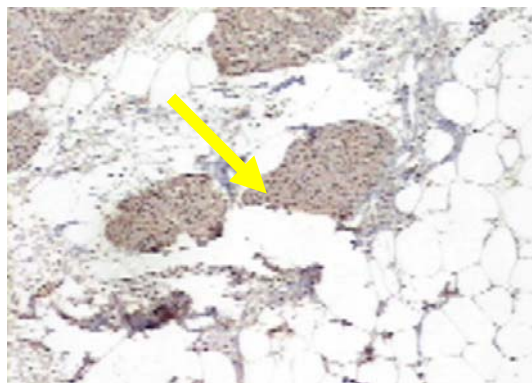


FIGURA 24. Atrofia glandular generalizada (HHF-35 - 40x).

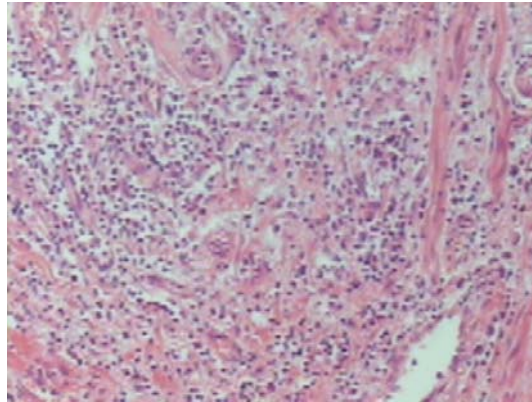


FIGURA 25. Infiltrado inflamatório difuso e ectasia ductal discreta (HE – 40x).

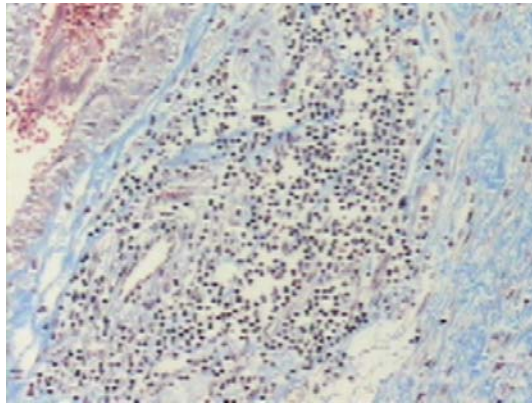


FIGURA 26. Infiltrado inflamatório difuso e ectasia ductal discreta (TM – 40x).

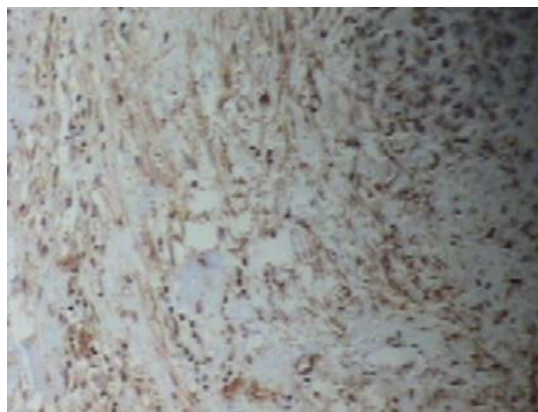


FIGURA 27. Infiltrado inflamatório difuso (V9 Vim 3B4 - 40x).

Esses critérios foram analisados por microscopia óptica, nos cortes efetuados no parênquima relacionado à margem de ressecção (Fig. 28). Os valores encontrados resultantes da soma dos pontos válidos por cada critério foram divididos em três grupos e assim graduados:

I - pâncreas normal ou com fibrose leve (0 - 4 pontos).

II - pâncreas com fibrose moderada (5 -10 pontos).

III - pâncreas com fibrose intensa (11 - 15 pontos).

CRITÉRIOS		CARACTERÍSTICAS	PONTOS
FIBROSE	+	fibrose perilobular focal (até 10 % dos ácinos)	1
	++	fibrose perilobular extensa (> 10 %)	2
	+++	fibrose intralobular (septos)	3
	++++	fibrose e destruição de ácinos (cirrose)	5
INFILTRADO INFLAMATÓRIO	+	focal	1
	++	generalizado	2
ATROFIA	+	focal acinar	1
	++	moderada	3
	+++	intensa	5
ECTASIA DUCTAL	+	leve	1
	++	intensa	3
GRADUAÇÃO	LEVE (grupo I) 0 - 4	MODERADA (grupo II) 5 - 10	INTENSA (grupo III) 11 - 15

FIGURA 28. Critérios de quantificação de fibrose e inflamação do coto pancreático livre de neoplasia³⁴.

O grupo I foi representado por pâncreas histologicamente normal ou com pouca fibrose: Fibrose perilobular focal; infiltrado inflamatório focal; atrofia em lóbulos normais; ectasia ductal leve (Fig. 29, 30 e 31/p.33).

O grupo II foi caracterizado por pâncreas com grau moderado de fibrose: Fibrose intralobular, chegando a formar septos; infiltrado inflamatório extenso; atrofia focal de lóbulos; ectasia ductal intensa (Fig. 32, 33 e 34/ p.34).

O grupo III foi caracterizado por pâncreas com grau aumentado de fibrose: Fibrose generalizada e destruição de ácinos; infiltrado inflamatório extenso, atrofia total de lóbulos; ectasia ductal intensa (Fig. 35, 36 e 37/ p.35).

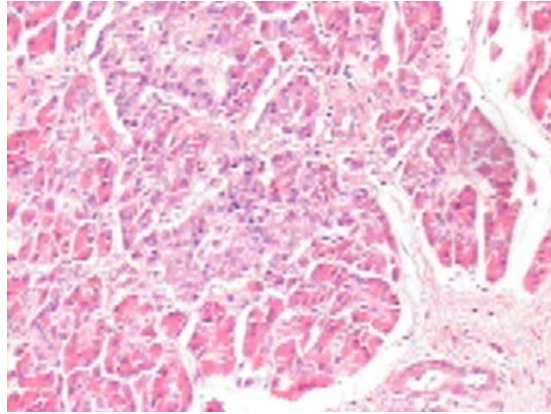


FIGURA 29. Grupo I (HE - 40x).

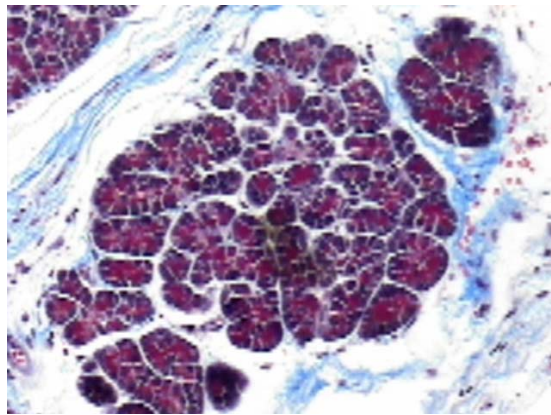


FIGURA 30. Grupo I (TM - 40x).

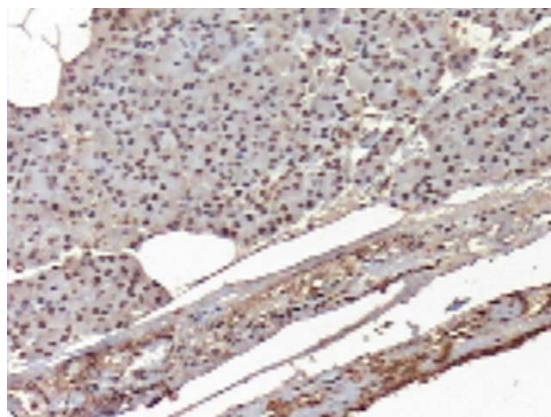


FIGURA 31. Grupo I (1A4 - 40x).

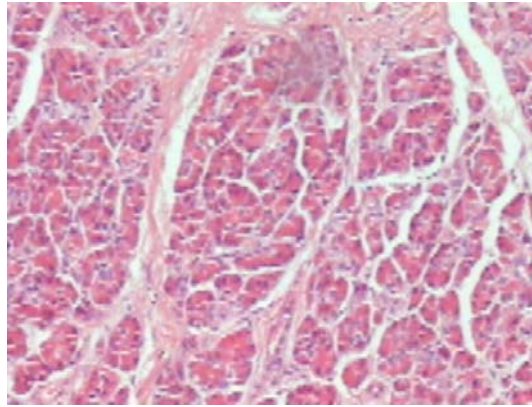


FIGURA 32. Grupo II (HE - 40x).

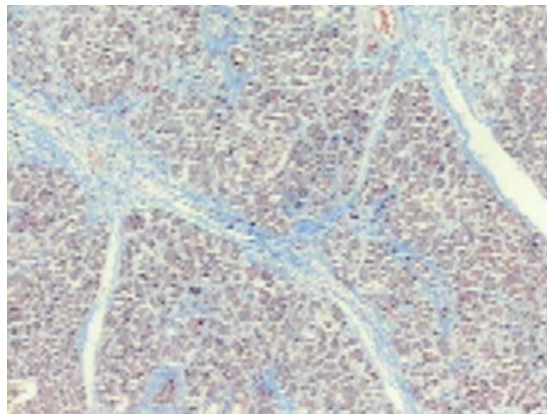


FIGURA 33. Grupo II (TM - 40x).

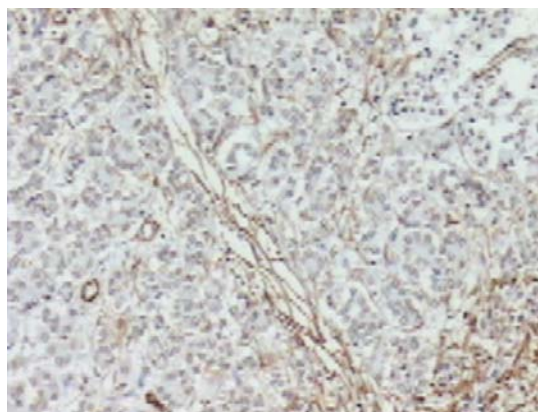


FIGURA 34. Grupo II (1A4 - 40x).

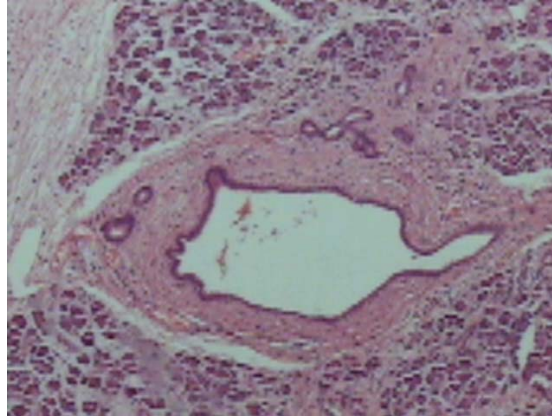


FIGURA 35. Grupo III (HE - 40x).

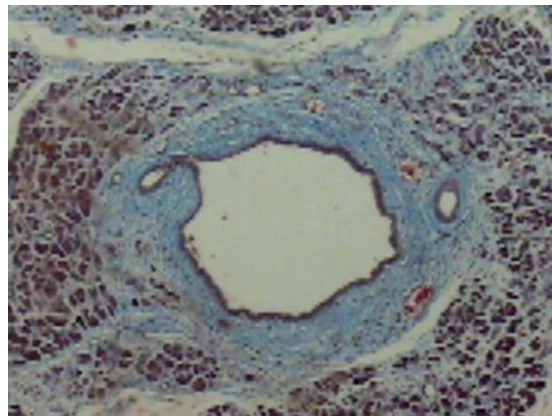


FIGURA 36. Grupo III (TM - 40x).

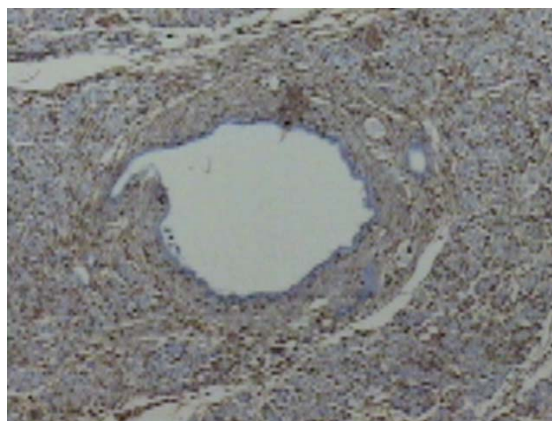


FIGURA 37. Grupo III (1A4 - 40x).

Após a análise histológica, foram relacionados os grupos histológicos à incidência de fístula em cada grupo e confrontadas as diversas técnicas de coloração aplicadas.

3.4. Análise Estatística

Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,050$) para a aplicação dos testes estatísticos deste estudo. Para tal análise foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), em sua versão 13.0.

Foi utilizado o teste do Qui-quadrado e a Técnica da Curva ROC, que estabelece associações entre duas variáveis quantitativas, com o intuito de se verificar uma possível associação entre:

- A presença ou ausência de fístula pancreática e a classificação intra-operatória do pâncreas em 3 categorias (consistência normal, endurecida e amolecida).
 - A presença ou ausência de fístula pancreática e a classificação intra-operatória do pâncreas em 2 categorias (consistência normal ou amolecida e endurecida).
 - A presença ou ausência de fístula e sua correlação com o calibre do ducto principal pancreático
 - A presença ou ausência de fístula com a graduação anatomopatológica de fibrose e inflamação em 3 categorias (leve, moderada e intensa) com todo o grupo.
 - A presença ou ausência de fístula e a graduação anatomopatológica de fibrose e inflamação em 3 categorias (leve, moderada e intensa), analisando o
-

subgrupo com consistência pancreática normal, associada ao de consistência amolecida.

- A presença ou ausência de fístula e a graduação anatomopatológica de fibrose e inflamação em 3 categorias (leve, moderada e intensa) analisando o subgrupo de consistência pancreática endurecida.

Em seguida, foi possível identificar, dentro dos grupos, quais dos subgrupos produziram diferenças encontradas através do teste de *Mann-Whitney*. E, por fim, foi associado esse resultado ao teste da correlação de *Spearman*, para comprovar a relação entre diversas variáveis.

4. RESULTADOS

4.1. Análise dos prontuários

Obedecendo aos fatores de inclusão, dos 255 doentes submetidos ao tratamento cirúrgico ressectivo para neoplasia periampolar no período estudado, foram identificados 77 que preenchiam todos os critérios, com uma média de idade de 57,6 anos e, na maioria, do sexo masculino, perfazendo um total de 48 doentes (62,4%). Em relação ao tipo de operação realizada, 51 delas (66,3%) constituíram-se em gastroduodenopancreatectomia e 26 (33,7%) em duodenopancreatectomia com preservação do piloro. A média do tempo de internação total foi de 20 dias e a média de internação pós-operatória foi de 15,5 dias.

De acordo com a etiologia, foi identificado que, tanto neoplasia maligna de pâncreas, como de papila estavam presentes em 34 doentes, perfazendo 44,2% cada (Tab.1).

TABELA 1. Resultado segundo etiologia dos pacientes operados de neoplasia periampolar (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Etiologia	N	Porcentagem (%)
Neoplasia de pâncreas	34	44,2
Neoplasia de papila	34	44,2
Neoplasia de colédoco	6	7,8
Neoplasia de duodeno	3	3,8
Total	77	100

Fonte: SAME - ISCMSP

Em relação ao número de fístulas diagnosticadas, identificou-se que 18 doentes (23,4%) apresentaram tal complicação pós-operatória, sendo que, na sua maioria, 12 pacientes (66,7%), a etiologia envolvida era neoplasia de papila duodenal e em 6 pacientes (33,3%), detectou-se neoplasia de pâncreas. Não se mostrou a presença da fístula pancreática nos pacientes com neoplasia de colédoco ou duodeno. De acordo com o tipo de cirurgia identificou-se maior incidência de deiscência da anastomose pancreato-entérica nos doentes submetidos à GDP (66%).

Quanto aos achados macroscópicos intra-operatórios, foi identificada, na maioria, uma classificação da textura pancreática tida como normal em 66 pacientes (85,8%) (Tab. 2), e, quanto ao calibre do ducto principal pancreático, foi encontrada uma variação de 2 a 15 mm de diâmetro, com uma média de 4,9 mm.

TABELA 2. Análise macroscópica da textura pancreática intra-operatória (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Textura pancreática	N	Porcentagem (%)
Endurecida	6	7,8
Amolecida	5	6,4
Normal	66	85,8
Total	77	100

Fonte: SAME - ISCMSP

Observou-se, também, que evoluíram a óbito 12 doentes (15,6%) e, destes, 3 (25%) registraram-se como conseqüência de sepse pós-peritonite por fístula da anastomose pancreato-jejunal (Tab. 3).

TABELA 3. Causas de óbitos dos pacientes operados de neoplasia periampolar (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Causas de óbito	N	Porcentagem (%)
Cárdio-respiratória	3	25
Sepse - fístula	3	25
Hemorragia digestiva alta	2	16,7
Alteração metabólica	1	8,3
Pancreatite aguda	1	8,3
Sepse - divertículo jejunal	1	8,3
Causa desconhecida	1	8,4
Total	12	100

Fonte: SAME - ISCMSP

4.2. Análise Estatística

4.2.1. Fístula e Textura pancreática

Em relação à possível associação entre a presença ou ausência de fístula e a classificação macroscópica da textura pancreática, os resultados apontaram para uma associação com significância estatística (Tab. 4).

TABELA 4. Resultado da associação entre presença ou ausência de fístula e a textura pancreática - Teste do *Qui-quadrado* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Fístula	Pâncreas			Total (%)
	Normal (%)	Amolecido (%)	Endurecido (%)	
Não	52 (88,2)	1 (1,6)	6 (10,2)	59 (100)
Sim	14 (77,8)	4 (22,2)	0	18 (100)
Total	66 (85,8)	5 (6,4)	6 (7,8)	77 (100)

p = 0, 004

Foi aplicado o mesmo teste, agrupando-se as categorias “normal” e “amolecido” e os resultados apontaram para uma associação entre elas com significância estatística (Tab. 5).

TABELA 5. Resultado da associação entre presença ou ausência de fístula e a textura pancreática no agrupamento de 2 categorias semelhantes - Teste do *Qui-quadrado* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Fístula	Pâncreas		Total
	Normal ou Amolecido	Endurecido	
Não	53 (89,9)	6 (10,1)	59 (100)
Sim	18 (100)	0	18 (100)
Total	71 (92,2)	6 (7,8)	77 (100)

p = 0, 0326

4.2.2. Fístula e Calibre do ducto pancreático

Em relação à presença ou não de fístula pancreática e o calibre do ducto principal, observamos uma diferença com significância estatística entre as duas categorias (Tab. 6).

TABELA 6. Relação do calibre do ducto pancreático e a presença de fístula pancreática - Teste de *Mann-Whitney* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Variável	Fístula	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Significância (p)
Ducto	Não	59	0,54	0,26	0,50	0,20	1,50	< 0,001
	Sim	18	0,33	0,14	0,30	0,20	0,60	

Como foi observada uma diferença com significância estatística entre as duas categorias de fístula frente a variável ducto, encontrou-se um ponto de corte de ducto que segregue as duas categorias de fístula. O doente que apresentou fístula pancreática mostrou valores de ducto menores de 0,35 cm (Tab. 7).

TABELA 7. Ponto de corte do calibre ductal pancreático - Técnica da Curva ROC (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Eficiência
-0,800	1,000	0,000	0,500
0,250	0,915	0,389	0,652
0,350	0,847	0,611	0,729
0,450	0,644	0,778	0,711
0,550	0,356	0,889	0,622
0,650	0,237	1,000	0,619
0,750	0,136	1,000	0,568
1,000	0,051	1,000	0,525
1,350	0,034	1,000	0,517
2,500	0,000	1,000	0,500

4.2.3. Fístula e Avaliação anatomopatológica

Identificou-se uma semelhança com significância estatística entre as análises anatomopatológicas, de tal maneira que há uma equivalência entre os valores da pontuação encontrados tanto para a análise com hematoxilina-eosina, tricômico de Masson, como a com imuno-histoquímica (Anexo 2/ p.64). Deste modo foi considerada a média dos valores encontrados na pontuação de todas as análises, observando-se cada paciente individualmente. Com a aplicação do Teste do *Qui-quadrado*, detectou-se que a associação entre as categorias de pontuação e a presença ou ausência de fístula tem significância estatística (Tab. 8).

TABELA 8. Resultado da associação entre presença ou ausência de fístula e a pontuação anatomopatológica - Teste do *Qui-quadrado* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Fístula	Pontuação anatomopatológica			Total (%)
	0 - 4 (%)	5 - 10 (%)	11 - 15 (%)	
Não	4 (6,8)	22 (37,3)	33 (55,9)	59 (100)
Sim	2 (11,2)	13 (72,1)	3 (16,7)	18 (100)
Total	6 (7,8)	35 (45,5)	36 (46,7)	77 (100)

p = 0, 014

De outro modo, considerando-se não as categorias da pontuação, mas sim seu valor apontado, aplicou-se o teste de *Mann-Whitney*, que comprovou a menor pontuação para a demonstração da presença da fístula pancreática (Tab. 9).

TABELA 9. Resultado da associação entre presença ou ausência de fístula e os valores da pontuação anátomo patológica - Teste de *Mann-Whitney* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Variável	Fístula	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Significância (p)
Pontuação	Não	59	10,56	3,50	10	4	15	0, 002
	Sim	18	7,22	3,39	6	4	15	

4.2.4. Fístula e Avaliação anatomopatológica (subamostra “pâncreas normal e amolecido”)

Aplicou-se o Teste do *Qui-quadrado* e observou-se que a associação entre as categorias de pontuação e a presença ou ausência de fístula tem significância estatística (Tab. 10).

TABELA 10. Resultado da associação entre presença ou ausência de fístula e a pontuação anatomopatológica da subamostra “pâncreas normal e amolecido” - Teste do *Qui-quadrado* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Fístula	Pontuação anatomopatológica			Total (%)
	0 - 4 (%)	5 - 10 (%)	11 - 15 (%)	
não	4 (7,5)	20 (37,8)	29 (54,7)	53 (100)
sim	2 (11,1)	13 (72,2)	3 (16,7)	18 (100)
Total	6 (8,4)	33 (46,5)	32 (45,1)	71 (100)

p = 0, 019

Por outro lado, considerando-se não as categorias da pontuação, mas seu valor absoluto, aplicou-se o Teste de *Mann-Whitney* e o resultado comprova que a presença de fístula pancreática apresenta pontuação menor do que a ausência dela (Tab. 11).

TABELA 11. Resultado da associação entre presença ou ausência de fistula e os valores da pontuação anatomopatológica da subamostra “pâncreas normal e amolecido” - Teste de *Mann-Whitney* (Santa Casa de São Paulo, 2005).

Variável	Fístula	n	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Significância (p)
Pontuação	Não	53	10,34	3,46	10,00	4,00	15,00	0,004
	Sim	18	7,22	3,39	6,00	4,00	15,00	

4.2.5. Calibre do ducto pancreático e Avaliação anatomopatológica

Foi aplicada a Análise de Correlação de *Spearman* e, em razão do coeficiente de correlação ser positivo e a significância calculada ser de 0,002, podemos afirmar que existe uma relação com significância estatística entre os valores de pontuação e de calibre do ducto (Tab. 12).

TABELA 12. Relação entre a pontuação e o calibre do ducto pancreático - *Análise da Correlação de Spearman* (Santa Casa de São Paulo, 2006).

Par de Variáveis	Coefficiente de Correlação	Significância (p)
Pontuação X Calibre	+ 0,340	0,002

4.2.6. Calibre do ducto pancreático (subamostra “pâncreas normal e amolecido”) x Avaliação anatomopatológica

Foi aplicada a Análise de Correlação de *Spearman* e, como o mesmo foi positivo e a significância calculada foi de 0,014, pode-se afirmar que, existe uma relação com significância estatística entre os valores de pontuação e de calibre, sendo que, quanto maior é a pontuação, tanto maior é o calibre do ducto pancreático (Tab. 13).

TABELA 13. Relação entre a pontuação e o calibre do ducto pancreático da subamostra “pâncreas normal e amolecido” - *Análise da Correlação de Spearman* (Santa Casa de São Paulo, 2006).

Par de Variáveis	Coefficiente de Correlação	Significância (p)
Pontuação X Calibre	+ 0,290	0, 014

A análise estatística com a subamostra “pâncreas endurecido” não foi concluída, por não haver elementos amostrais suficientes para a condução deste estudo estatístico.

5. DISCUSSÃO

A gastroduodenopancreatectomia e a duodenopancreatectomia com a preservação do piloro têm sido amplamente utilizadas nos últimos anos como procedimentos seguros e que oferecem uma ressecção apropriada para os pacientes com doenças malignas ou benignas do pâncreas e da região periampolar¹⁸. A mortalidade pós-operatória é, em muitos centros de referência, menor que 4%^{20, 35, 36} e essa redução nos índices de mortalidade tem sido uma das maiores realizações em cirurgias de grande porte, especialmente pancreática, nas últimas décadas^{19, 37-39}.

Apesar da baixa mortalidade operatória observada, a incidência de morbidade pós-operatória se aproxima de 50%. Das complicações referidas, as mais comuns incluem o retardo no esvaziamento gástrico, deiscência da anastomose pancreático-entérica com subsequente fístula, infecção de ferida operatória e sangramento^{19, 36, 37, 40-42}.

Em decorrência de a fístula pancreática ser identificada como complicação muito comum pós GDP, inúmeras técnicas de reconstrução e anastomose do coto pancreático remanescente têm sido estudadas e propostas nas últimas décadas⁴³. Essas técnicas incluem desde oclusão e/ou ligaduras dos ductos pancreáticos com aplicação de polímeros^{44 45} e colas de fibrina⁴⁶, até várias modificações na pancreato-jejunoanastomose, como anastomoses término-terminais ou término-laterais; telescopagem e anastomose ducto-mucosa; anastomose com alça intestinal única e alça dupla isolada, assim como as variações da telescopagem^{23, 47-50}. Além dessas, a utilização da drenagem do coto pancreático para o estômago também tem sido amplamente analisada por vários grupos^{24, 25, 51, 52}.

Há uma sugestão na literatura atual quanto à existência de fatores de risco que influenciam o aparecimento da fístula pancreática; entre eles, idade avançada,

desnutrição, presença de icterícia, tempo operatório prolongado, perda sanguínea intra-operatória, etiologia da neoplasia periampolar, técnica de anastomose do coto pancreático, sangramento de sua superfície cruenta de corte, textura do pâncreas remanescente, se de tecido fibrótico ou não e sua reserva endócrina, diâmetro do ducto pancreático, quantidade de suco pancreático produzida, uso de somatostatina, além da experiência própria do cirurgião^{6, 23, 50,54-57,59}.

Há descrição na literatura indicativa de que o tipo de etiologia da neoplasia periampolar também pode estar diretamente relacionado com a consistência do coto pancreático e, por conseguinte, diretamente à deiscência da sua anastomose. Uma revisão de 2684 pacientes, em 1991, relatou um índice de fístula pancreática de 5% em pancreatite crônica, 12% em câncer do pâncreas, 15% em câncer da papila duodenal e 33% em câncer do colédoco³⁰. Neste estudo, identificou-se que, dos 18 pacientes com fístula, 12 (66,67%) apresentaram como etiologia a neoplasia de papila duodenal. A pesquisa de De Castro *et al*, em 2004, relatou a possibilidade de haver uma maior incidência de fístula pancreática nos pacientes com neoplasia de papila pela ocorrência precoce de icterícia obstrutiva, não havendo, assim, tempo para obstrução e dilatação do ducto pancreático⁵⁷. O desenvolvimento de fibrose e inflamação no coto remanescente ficaria, então, diminuído, uma vez que não haveria tempo para sua ocorrência^{22, 36,60}.

Apesar de trabalhos recentes mostrarem a ausência de correlação entre o aparecimento de deiscência da anastomose pancreato-entérica e a textura do pâncreas⁶¹, diversos autores já relataram que a avaliação subjetiva da maior consistência pancreática associada à dilatação ductal contribui para menor ocorrência das fístulas pancreato-entéricas; contudo, a correlação dos achados macroscópicos com a análise histológica quantitativa da fibrose e conseqüente

dilatação ductal tem sido pouco estudada³¹. Embasado nessa importância da variabilidade da consistência do parênquima pancreático, juntamente com o diâmetro do ducto pancreático, optou-se pelo estudo histológico e a quantificação de fibrose e inflamação, para apontar as relações entre sua análise e a verificação macroscópica com identificação da diferença de textura feita de rotina na anatomia patológica.

A hematoxilina-eosina é a mais antiga coloração combinada e a mais difundida em todos os laboratórios de anatomia patológica. Atualmente, chega a ser mecanizada e, para determinados anatomopatologistas, a única para qualquer diagnóstico. Nos laboratórios de anatomia patológica, onde se empregam outras técnicas, a hematoxilina-eosina constitui a coloração básica padrão para posterior escolha das colorações especiais³³.

Aplicaram-se, também neste estudo, as variantes de coloração do tricômico de Masson e de imuno-histoquímica, visando ampliar as chances de identificação de fibrose e inflamação tecidual, além da coloração habitual de hematoxilina-eosina.

A escolha da utilização dos marcadores para imuno-histoquímica deveu-se à tentativa de estabelecer uma maior visualização de tecidos ricos em fibrose e inflamação.

A actina alfa de músculo liso (1A4) reage com o isótipo alfa de actina do músculo liso, não ocorrendo sua reação com a actina das células musculares esqueléticas ou cardíacas ou com a actina de células não musculares. Este marcador é um filamento típico das células mesenquimais e costuma ser muito útil na diferenciação muscular lisa, mioepitelial e fibroblástica⁶². Apresenta uma positividade nos casos de fibroblastos de 79%³⁵. A Actina Muscular (HHF-35) é um filamento das células mesenquimais, reconhece os isótipos alfa e gama das actinas

musculares e não das actinas não musculares. Marca, portanto, células musculares lisas, esqueléticas, cardíacas e também marca células mioepiteliais, pericitos e fibroblastos⁶². Apresenta uma positividade para fibroblastos de 78%³⁵.

A vimentina (V9Vim3B4) é considerada primordial membro da família dos filamentos, porque está presente na maioria das células fetais e em desenvolvimento. A vimentina não é considerada uma célula específica na perspectiva da patologia mesenquimal dos tumores. Serve, principalmente, como padronização⁶². Trata-se, então, de um filamento típico das células mesenquimais, marcando as neoplasias de origem mesenquimal. Sua positividade para fibroblastos é de 96%³⁵.

Encontrou-se, na análise macroscópica, uma relação importante entre a consistência endurecida do coto pancreático e a ausência de fístula da anastomose, uma vez que nenhum doente com a verificação intra-operatória de uma textura do parênquima mais fibrótica apresentou deiscência da anastomose. Tal observação foi apontada também no estudo de Lin *et al*, em 2004, que mostraram ausência de fístula nos pacientes com tecido glandular mais endurecido⁵⁸. Neste estudo, nos doentes com tecido normal ou amolecido, o índice de fístula foi de 25,4%, comparável ao mesmo estudo de Lin *et al*, em 2004, com índices de 23% no subgrupo com pâncreas normal⁵⁸.

A mesma relação Yeo, em 2000, evidenciou que nenhum dos 53 pacientes com pâncreas remanescente endurecido apresentou fístula; entretanto, 25% (19/75) dos pacientes com textura pancreática amolecida complicaram com fístula da anastomose; assim como nesta amostragem em que todos os doentes com textura pancreática endurecida não apresentaram fístula da anastomose⁶³. Hosotani *et al*, em 2002, revisou 161 pacientes que foram submetidos à duodenopancreatectomia e

relatou um índice de fístula de 11% (17/161), identificando que a anastomose pancreático-jejunal, textura pancreática e tamanho do ducto pancreático foram fatores de risco importantes⁶⁴.

A explicação para o aumento dos índices de fístula pancreática com a textura pancreática amolecida parece ser óbvia, uma vez que o tecido pancreático normal, geralmente friável, apresenta maior dificuldade em manter a linha de sutura^{55, 58, 60, 63,65}, mas a comprovação histológica desta avaliação subjetiva quanto à textura pancreática não foi encontrada nessa revisão da literatura.

Neste estudo, quanto ao diâmetro do ducto principal, identificou-se, um maior número de deiscências da anastomose pancreática com subsequente fístula nos doentes que não apresentavam uma dilatação ductal. Evidenciou-se que os pacientes com valores médios do diâmetro de ducto de 5,4mm (76,7%) não mostraram a complicação, enquanto os demais, com valores médios de 3,3mm tiveram fístula pancreática.

É possível afirmar que há uma relação direta entre o calibre ductal pancreático e a deiscência da anastomose pancreato-entérica uma vez verificada a presença de um valor de corte com significância estatística para o diâmetro do ducto principal. Os doentes com calibre de ducto menor que 3,5mm apresentaram fístula pancreática, enquanto que os de tamanho ductal igual ou superior a 3,5mm não apresentaram tal deiscência da anastomose.

De acordo com a graduação histológica, foi identificado que 55,9% dos pacientes que não apresentaram fístula pancreática obtiveram maiores valores de pontuação, ou seja, graduação intensa de fibrose e inflamação glandular. Por outro lado, considerando os valores absolutos da pontuação anatomopatológica,

identificaram-se menores valores médios destes, ou seja, menor consistência pancreática associada à demonstração da fístula da anastomose.

Foi mostrado que quanto mais intensa a quantificação de fibrose e inflamação, maior o calibre do ducto pancreático, daí menor o índice de fístula pancreática.

Em um estudo multicêntrico randomizado, Duffas *et al*, em 2005, relatou ter considerado fatores de risco em análise univariada em que a incidência de complicações intra-abdominais e de fístula pancreática foi significativamente maior nos pacientes com parênquima de consistência normal, quando a operação durou por mais de 6 horas. Considerou, também, que o diâmetro do ducto principal menor que 3 mm era fator de risco intra-operatório para ocorrência da fístula pancreática⁵¹.

Um estudo prospectivo randomizado de Yeo *et al*, em 2000, foi indicativo de ocorrer evidências entre a análise subjetiva de glândulas menos consistentes pelo cirurgião com a presença de fístula; 25% (19/75) apresentavam textura pancreática amolecida, 3% (2/72) com textura pancreática intermediária e 0% (0/53) de consistência pancreática endurecida⁶³.

A análise do subgrupo proveniente da somatória dos casos de pâncreas com textura normal e com textura amolecida, baseada na quantificação de fibrose, permitiu identificar manutenção do resultado, ou seja, o grupo sem fístula pancreática apresenta graduação intensa na sua maioria (54,7%). Assim como o resultado comprova que a presença de fístula apresenta pontuação anatomopatológica menor (7,2), confirmando sua associação com a característica friável do pâncreas e a maior incidência de deiscência da anastomose.

A ausência de outros estudos anatomopatológicos nesta revisão bibliográfica, reforça ainda mais a necessidade de uma publicação da classificação de fibrose e

inflamação pancreática, especialmente nos casos em que os achados histológicos não apresentam direta relação com a pancreatite crônica de etiologia mais habitualmente estudada pelos patologistas⁶⁶.

Outra observação diz respeito à necessidade da elaboração de um novo consenso de fístula pancreática ou, então, da revisão daquele proposto pelo estudo de Verona em 2005³¹, o qual não se apóia tanto na importância clínica e suas repercussões, juntamente com o tipo de tratamento instituído. De Oliveira *et al*, em 2006, mostraram que, uma vez estabelecida a relação do diagnóstico de fístula pancreática com sua importância clínica e seu tratamento específico, foi possível evidenciar que 58% (33/57) dos casos de fístula obtiveram resolução da complicação com o tratamento clínico, 30% (17/57) necessitaram de terapia invasiva cirúrgica, punção percutânea guiada por método de imagem ou tratamento cirúrgico⁴². Embora o consenso de Verona³¹ tenha estabelecido critérios para o diagnóstico da fístula pancreática em pós-operatório, a análise crítica e correlação com manifestações clínicas, publicada recentemente por De Oliveira *et al* em 2006, vem demonstrando a necessidade de colocar em destaque o real significado de fístula pancreato-entérica. Neste estudo, foi evidenciado que 3 doentes (16,7%) evoluíram a óbito como complicação da deiscência da anastomose pancreática, corroborando não só a idéia de gravidade da doença, mas também a importância da identificação e graduação dos aspectos clínicos no estabelecimento do consenso.

Apesar da grande variedade de estudos, controversos ou não, a respeito da formação da fístula pancreato-entérica, praticamente inexistente discussão sobre sua etiologia e importância clínica no pós-operatório da duodenopancreatectomia^{67, 68}. Cada vez mais, há uma tendência mundial em definir a fístula pancreática como uma complicação, de certa forma, evitável, e o próprio cirurgião digestivo tende a apostar

na consistência do parênquima pancreático e no calibre ductal como determinantes do aparecimento da deiscência da anastomose.

Uma última consideração se relaciona com os resultados anatomopatológicos que mostraram a boa visualização das diferentes formas de comprometimento pancreático nos três métodos utilizados (Anexo 2/p. 64). Identificou-se que não há uma obrigatoriedade de gasto maior, tanto financeiro quanto de tempo, no preparo de lâminas de boa qualidade para a análise de fibrose, inflamação atrofia glandular, ectasia ductal e necrose, uma vez que a coloração de rotina, hematoxilina-eosina, mostra com padrões excelentes essas alterações no pâncreas, dispensando o uso de métodos tidos como “especiais”. O tricômico de Masson e a imuno-histoquímica são corantes marcantes que, sem dúvida, trazem maior riqueza ao material de estudo, porém, tornam-se desnecessários nesse tipo de avaliação; além disso, possibilitarão uma redução significativa dos custos nos estudos futuros da histologia pancreática.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nas condições do presente estudo permitem apresentar seguinte conclusão:

A presença de fibrose e dilatação ductal habitualmente coexistem e estão relacionadas a menor porcentagem de fístulas pancreato-entéricas.

ANEXO 1

Protocolo

Identificação:

Nome _____

RG _____

Sexo _____ Idade _____ Cor _____

Etiologia:

 Neo pâncreas Neo papila Neo colédoco Neo duodeno Pancreatite crônica Outra. Qual? _____

Cirurgia:

 GDP DPPP

Tempo de internação total: _____

Tempo de internação pós-operatória: _____

Fístula pancreática:

- Sim Não

Dia do diagnóstico da fístula _____

Débito _____

Amilase _____

Tamanho do Ducto _____ mm

Tratamento:

- Observação
- Cirurgia. Qual? _____

Evolução:

- Alta. PO _____
- Óbito. Causa: _____

Anatomia Patológica

Anatomopatológico: _____

Pontuação:

HE: _____

TM: _____

IH: _____

Graduação:

HE:

TM:

IH:

 Leve Leve Leve Moderada Moderada Moderada Intensa Intensa Intensa

ANEXO 2
Pontuação Anatomopatológica

Doentes	Pontuação HE	Pontuação TM	Pontuação IHQ	Média
1	6	6	6	6
2	5	4	4	4,4
3	8	8	8	8
4	9	9	9	9
5	15	15	15	15
6	4	4	5	4,4
7	5	5	5	5
8	12	12	12	12
9	4	5	5	4,7
10	15	15	15	15
11	12	12	12	12
12	10	10	10	10
13	12	12	12	12
14	15	15	15	15
15	14	14	14	14
16	6	6	6	6
17	8	8	8	8
18	5	5	4	4,7
19	14	14	14	14

continua

Doentes	Pontuação HE	Pontuação TM	Pontuação IHQ	Média
20	6	6	6	6
21	12	12	12	12
22	11	11	11	11
23	8	8	8	8
24	10	10	10	10
25	14	14	14	14
26	13	13	13	13
27	15	15	15	15
28	9	9	9	9
29	4	5	4	4,4
30	5	5	5	5
31	15	15	15	15
32	6	6	6	6
33	8	8	8	8
34	5	4	5	4,7
35	11	11	11	11
36	6	6	6	6
37	8	8	8	8
38	12	12	12	12

continua

Doentes	Pontuação HE	Pontuação TM	Pontuação IHQ	Média
39	15	15	15	15
40	4	4	4	4
41	5	5	5	5
42	14	14	14	14
43	10	10	10	10
44	4	4	4	4
45	5	6	6	5,7
46	15	15	15	15
47	5	5	5	5
48	12	12	12	12
49	10	10	10	10
50	5	5	5	5
51	13	13	13	13
52	12	11	11	11,3
53	12	11	12	11,7
54	6	6	6	6
55	15	15	15	15
56	14	14	14	14
57	12	12	12	12
58	10	10	10	10

continua

Doentes	Pontuação HE	Pontuação TM	Pontuação IHQ	Média
59	8	8	8	8
60	10	10	10	10
61	9	9	9	9
62	8	8	8	8
63	15	15	15	15
64	12	12	12	12
65	14	14	14	14
66	5	5	5	5
67	15	15	15	15
68	13	14	14	13,7
69	8	8	8	8
70	12	12	12	12
71	11	11	11	11
72	6	6	6	6
73	14	13	14	13,7
74	4	4	4	4
75	8	8	8	8
76	12	12	12	12
77	13	13	13	13

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
1. American Cancer Society. - Cancer Figure and Facts 2006. Atlanta, GA, American Cancer Society; 2006.
 2. Cotran RS. - The Exocrine Pancreas. In: _____ - Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. 1994. p. 897-925.
 3. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Inca. 2005. 94p.
 4. Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro. Inca, 2002. 412p.
 5. Balcom IV JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, FERNANDEZ-DEL-CASTILLO C. – Ten-year experience with 733 pancreatic resections. Changing indications, older patients and decreasing length of hospitalization. Arch Surg 2001;136:391-8.
 6. Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol 2005;11(16):2456-61.
 7. Schäfer M, Müllhaupt B, Clavien, P-A. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Ann Surg 2002;236(2):137-48.
 8. Howard JM. Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. World J Surg 1999;23(9):901-6.
 9. Tenani O. Contributo alla Chirurgia della papilla di Vater. Policlinico, 1922;29:291.
 10. Johna S. Allen Oldfather Whipple: A distinguished surgeon and historian. Dig Surg 2003;20:154-62.
 11. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 1935;102:763-79
 12. Hoshal VL, Benedict MB, David LR, Kulick J. Personal experience with the Whipple operation: Outcomes and lessons learned. Am Surgeon 2004;70(2):121-6.
 13. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A, Sauter PK, Hruban RH, Abrams RA, Pitt HA. Pancreaticoduodenectomy: Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? Ann Surg 1996;223(6):718-28.
 14. Fish JC, Cleveland BR. Pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary carcinoma: Analysis of 38 cases. Ann Surg 1964;159(3):469-76.
 15. Crile GJr. The Advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1970;130(6):1049-53.
 16. Gilsdorf RB, Spanos P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 1973;177(3): 332-7.
-

-
17. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of bypass versus Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975;182:715-21.
 18. Strasberg SM, Debrin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterol* 1997;113:983-94.
 19. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt MD, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s. *Ann Surg* 1997;226(3):248-60.
 20. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234(4):487-94.
 21. Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995;130:295-9.
 22. Hamanaka Y, Nishirara K, Hamasaki T, Kawabata A, Yamamoto S, Tsutumi M, Ueno T, Suzuki T. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size and leakage. *Surgery* 1996;119(3):281-7.
 23. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kully C, Wagnener V, Z'graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000;87:883-9.
 24. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, Mantovani W, Pederzoli P. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy. *Ann Surg* 2005;242(6):767-73.
 25. Takano S, Ito Y, Watanabe Y, Yokoyama T, Kubota N, Iwai S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;85:608-11.
 26. Suzuki Y, Fujino Y, Ku Y, Tanioka Y, Ajiki T, Kamigaki T, Tominaga M, Takeyama Y, Kuroda Y. New pancreatic duct-invasion anastomosis using ultrasonic dissection for non fibrotic pancreas with a non dilated duct. *World J Surg* 2002;26:162-5.
 27. Ito S. O Pâncreas. In: Weiss L, Greep R. *Histology* 4th ed. 1981. p. 629-43
 28. Sjostrand FS. The Fine Structure of the Exocrine Pancreas Cells. In: De Reuck AV & Cameron MP. *The Exocrine Pancreas*. Ciba Foundation Symposium, Little Brown and Company, Boston, 1962.
 29. Palade GE. Functional Changes in the Structure of Cells Components. In: Hayashi, T. *Subcellular Particles*. The Royal Press Company, Boston, 1962.
 30. Baroli FG, Arnone GB, Ravera G, et al. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Reviews and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res* 1991;11:1831-48.
-

-
31. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Büchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group definition. *Surgery* 2005;138(1): 8-13.
 32. Manual de Exames Fleury. 1ª Ed. São Paulo, 1999.567p.
 33. Michalany, J. Técnica histológica em anatomia patológica: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. 2ª ed. 1990.p126-7.
 34. Costa CA, Rego REC, Silva RA, Santo GC, Fava J, Pacheco Junior AM. Análise da fistula pancreática pós gastroduodenopancreatectomia e sua correlação com a histologia pancreática. [abstract]. *Rev Col Bras Cir* 1999;26:206.
 35. Alves VAF, Bacchi CE, Vassalo J. – Manual de Imuno-histoquímica - São Paulo. Sociedade Brasileira de Patologia 1999: 240-4.
 36. Miedema BW, Sarr MG, Van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1992;127: 945-9.
 37. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;206:358-65.
 38. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survivor after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:247-58.
 39. Winter JM, Cameron JL, Kurtis AC, Arnold MA, Chang DC, Coleman JA, Hodgin MB, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199-210.
 40. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance and management. *Am J Surg* 1994;168:295-8.
 41. Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995;75:913-24.
 42. De Oliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244(6):931-9.
 43. Madiba TE, Thomson SR. Restoration of continuity following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995;82:158-65.
 44. Di Carlo V, Chiesa R, Pontiroli AE, et al. Pancreaticoduodenectomy with occlusion of the residual stump by neoprene injection. *World J Surg* 1989;13:105-11.
 45. Goldsmith HS, Ghosh BC, Huvos AG. Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:87-92.
-

-
46. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, Yeo CJ. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766-74.
47. Makhija R, Tsai P, Kingsnorth, A. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy with Billroth I type reconstruction: a viable option for pancreatic head resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9(5):614-9.
48. Peng S, Mou Y, Cai X, Peng C. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg* 2002;183:283-5.
49. Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, Hama T, Uchiyama, K, Yamaue, H. The evaluation of duct-to-mucosal pancreaticojejunostomy in pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2005a;29:76-9.
50. Shrikhande SV, Qureshi SS, Rajneesh N, Shukla PJ. Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: Do we need further studies? *World J Surg* 2005;29:1642-49.
51. Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radovanovic A, Fagniez PL. A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2005;189(6): 720-9.
52. Payne RF, Pain JA. Duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy is a safe anastomosis following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006;939(1):73-7.
53. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, Teshima T, Inoue T, Sasaki Y, Iwanaga T, Nakaizumi A. Concomitant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreatoduodenectomy. *Arch surg* 1991;126:885-9.
54. Srivastava S, Sikora SS, Pandey CM, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Determinants of pancreaticoenteric anastomotic leak following pancreaticoduodenectomy. *J Surg* 2001;71:511-5.
55. Poon RTP, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong JW. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am j Surg* 2002;183:42-52.
56. Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following pancreaticoduodenectomy. *Am Surgeon* 2004;70:222-6.
57. De Castro SMM, Busch ORC, Gouma DJ. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(5):847-64.
58. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004;8(8):951-9.
-

-
59. Tani M, Kawai M, Terasawa H, Ueno, M, Hama T, Hirono S, Ina S, Uchiyama K, Yamaue H. Complications with reconstruction procedures in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2005b;29:881-4.
60. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg* 1998;133:1094-8.
61. Matheus AS, Montagnini AL, Jukemura J, Jurendini R, Penteadó S, Abdo EE, Cunha JEM. Risk factors for pancreatic fistula. Does it have a clinical application for early identification of patients with high risk to develop pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? *Gastroenterol* 2006;130(4) supl2.
62. Abbas JD. Immunohistology of soft Tissues and Osseous Neoplasias. In: *Diagnostic Immunohistochemistry*. 1st ed. Editora Churchill Livingstone; 2002. p63.
63. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn, TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232(3):419-29.
64. Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreatic-jejunosomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2002;26:99-104.
65. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesinauer CA et al. Pancreaticoduodenectomy. A 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 2004;139:718-25.
66. Klöppel G, Maillet B. – Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1993; 8(6): 659-70.
67. Howard JM. – Pancreatojejunostomy: leakage is a preventable complication of the Whipple resection. *J Am Coll Surg* 1996;184:454-7.
68. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 2005;140:849-55.
-

FONTES CONSULTADAS

Avanzi, O. Normalização para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2004. 28p.

Ferreira, ABN. Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa. 2^a ed. Nova Fronteira, Rio de Janeiro, 1996.

Guedes, MLS, GUEDES, JS. Descrição da Amostra: Tabelas e Gráficos. In _____ - Bioestatística para profissionais de saúde. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1998. P43-58.

Michaelis – Moderno Dicionário da Língua Portuguesa. Companhia Melhoramentos, São Paulo, 1998.

RESUMO

PEREIRA, F. L. **Fístula pancreática após duodenopancreatectomia: correlação dos aspectos intra-operatórios e histologia do pâncreas**. São Paulo, 2007. 77p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a ocorrência de fístula pancreática pós-anastomose pancreato-jejunal, em doentes submetidos à duodenopancreatectomia por neoplasia maligna periampolar, com aspectos histológicos de fibrose e inflamação encontrados na microscopia óptica do tecido pancreático e com o calibre do ducto pancreático principal. Analisou-se, através de um estudo retrospectivo com as informações de prontuários médicos do SAME do Hospital Central da ISCMSP, de 1990 a 2005, dos doentes com diagnóstico de neoplasia maligna periampolar e que foram submetidos ao tratamento cirúrgico ressectivo. Verificou-se o índice de fístulas pancreáticas encontradas, caracterizando-se por fístula pancreática, qualquer volume de drenagem de secreção abdominal rica em amilase, pelo dreno túbulo-laminar, a partir do 3º dia pós-operatório. Procedeu-se à classificação de acordo com a histologia da fibrose e da inflamação pancreática em coloração de hematoxilina-eosina, do tricômico de Masson e de imuno-histoquímica. Identificaram-se 77 doentes, com uma média de idade de 57,6 anos, sendo 62,4% do sexo masculino. Em relação ao tipo de operação realizada, 51 delas (66,3%) constituíram-se em GDP e 26 (33,7%) em DPPP. A média do tempo de internação pós-operatória foi 15,5 dias. De acordo com a etiologia, identificou-se que, tanto a neoplasia maligna de pâncreas, como de papila estavam presentes em 44,2% cada. Em relação ao número de fístulas diagnosticadas, identificou-se que 18 pacientes (23,4%) apresentaram tal complicação pós-operatória, sendo que em 12 doentes (66,7%) a etiologia envolvida era neoplasia de papila duodenal e em 6 doentes (33,3%) a ocorrência era de neoplasia de pâncreas. Quanto aos achados macroscópicos intra-operatórios, identificou-se uma classificação da textura pancreática, tida como normal, em 66 doentes (85,8%) e, quanto ao calibre do ducto principal pancreático, foi encontrada uma variação de 2 a 15 mm de diâmetro, com uma média de 4,9 mm. Encontrou-se, na análise macroscópica, uma relação importante entre a consistência endurecida do coto pancreático e a ausência de fístula da anastomose, uma vez que nenhum doente com a verificação intra-operatória de uma textura do parênquima mais fibrótica apresentou deiscência da anastomose. Em nosso estudo, nos doentes com tecido normal ou amolecido, o índice de fístula foi 25,4%. Quanto ao diâmetro do ducto principal, identificou-se ($p < 0,05$) um maior número de deiscências da anastomose pancreática com subsequente fístula nos doentes que não apresentavam uma dilatação ductal. Evidenciou-se que os doentes com valores médios do diâmetro de ducto de 5,4mm (76,7%) não mostraram a complicação, enquanto os demais, com valores médios de 3,3mm, tiveram fístula pancreática. Concluiu-se que a presença de fibrose e de dilatação ductal habitualmente coexistem e estão relacionadas à menor porcentagem de fístulas pancreato-entéricas.

ABSTRACT

PEREIRA, F. L. **Pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: correlation between intraoperative aspects and pancreatic histology.** São Paulo, 2007. 77p. Dissertation Thesis (Master degree) – Santa Casa School of Medicine, São Paulo, Brazil.

The objective of this study is to evaluate if there is any relation between fistula pos pancreato-jejunal anastomosis on patients underwent to pancreatoduodenectomy for periampullary malignant neoplasm with the histological aspects of fibrosis and inflammation found on the pancreatic stump by optical microscope and ductal caliber. This study was conducted retrospectively with the information obtained at the SAME of the ISCMSP from 1990 to 2005 of the patients underwent a resective procedure. It was checked the pancreatic fistula index by a drain output of any measurable volume of fluid on or after postoperative day 3 with an amylase content greater than 3 times the serum amylase activity. The fibrosis and inflammation histological study was realized with hematoxilina-eosina, Masson's trichrome and immunohistochemistry. Out of 255 patients it was pointed 77 of them in mean age of 57.6 years and 62.4% male. 51 surgeries were pancreatogastroduodenectomy and 26 pancreatoduodenectomy with pylorus preservation. Mean time postoperative hospital stay time was 15.5 days. It showed that pancreas and papilla neoplasm were equally present in 44.2%. 18 patients (23.4%) presented leakage postoperative and 12 of those were papilla neoplasm and 6 of those, pancreas neoplasm. The pancreatic texture was identified as normal in 66% of patients and ductal caliber a variations of 2 to 15mm of diameter and mean of 4.9mm. There is a strait relation between hard pancreatic texture and the absence of fistula and no patient with this characteristic of stump had leakage. In this study the patient with normal or soft pancreatic stump the index of fistula was 25.4%. According to the ductal dilatation it showed ($p<0.05$) a larger number of fistulas on the patients that had no such altered duct, and those with mean size of 5.4mm showed no complication compared to the others with mean duct diameter of 3.3mm. In conclusion pancreatic fibroses and ductal dilatation usually coexist and they are related to a lesser percentage of pancreato-jejunal fistulas.

APÊNDICE

Avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de São Paulo.



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo –SP
 PABX (11) 21767000 Ramais: 5502/5710 – Fax- 2176.7041 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 23 de agosto de 2005.

Projeto nº087/05
 Informe este número para
 identifica* seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr.(a).Fernando Leal Pereira
 Departamento de Cirurgia

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária no dia **27/04/2005** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **“Análise da correlação entre fistula pancreática pós gastroduodenopancreatectomia e Duodenopancreatectomia com preservação do piloro e a histologia do pâncreas remanescente ”** emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado inclusive o TCLE;**
- Com pendência** modificações ou informação relevante a serem atendidas em 60 dias (enviar as alterações em duas cópias)
- Retirado**, por não ser reapresentado no prazo determinado;
- Não aprovado:** e
- Aprovado** inclusive TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**



Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa –ISCMSP

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)