

JÚLIO CARLOS PEREIRA-LIMA

RESULTADOS A LONGO PRAZO (7 A 10 ANOS) DA  
PAPILOTOMIA ENDOSCÓPICA NO TRATAMENTO DA  
COLEDOCOLITÍASE. ANÁLISE MULTIVARIADA DE  
FATORES PROGNÓSTICOS PARA RECIDIVA DE  
DOENÇA BILIOPANCREÁTICA.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Pereira-Lima  
Co-orientador: Prof. Dr. med. J.F. Riemann

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, da  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para  
obtenção do grau de Doutor em Medicina*

Porto Alegre, 1996.

# SUMÁRIO

<b>1. RESUMO</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>5</b>
<b>4. INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>5. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b>	<b>10</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>7. PATOGENIA DA LITÍASE BILIAR</b>	<b>13</b>
7.1 - Patogenia dos Cálculos Vesiculares de Colesterol	13
7.2 - Patogenia dos Cálculos Pigmentares	17
<b>8. A COLANGIOPANCREATOGRRAFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA (CPER)</b>	<b>19</b>
8.1 - Introdução à CPER	19
8.2 - Indicações da CPER	20
8.3 - CPER versus CTH	23
8.4 - CPER versus Endossonografia (Ultrassonografia Endoscópica)	24
8.5 - CPER versus Colangiografia por Ressonância Nuclear Magnética	25
<b>9. PACIENTES E MÉTODOS</b>	<b>27</b>
9.1 - Desenho Epidemiológico	27
9.2 - Pacientes (amostra)	27
9.3 - Métodos	28
9.3.1 - Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada e Papilotomia Endoscópica	28
9.3.2 - Definição de Termos	29
9.3.3 - Análise dos Prontuários	30
9.3.4 - Análise das Colangiografias Endoscópicas Retrógradas	31

9.3.5 - Seguimento	32
9.3.6 - Entrevista	33
9.3.7 - Desfecho	33
9.3.8 - Aspectos Éticos	34
9.3.9 - Análise Estatística	34
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>36</b>
10.1 - Pacientes Analisados	36
10.2 - Características da população Estudada	36
10.3 - Estado Geral da População Estudada	38
10.4 - Apresentação Clínica da Coledocolitíase	38
10.5 - Sensibilidade das "Provas de Função Hepática" para Detecção de coledocolitíase	40
10.6 - Tamanho e Número dos Cálculos Coledocianos na Amostra	40
10.7 - Curiosidades	41
10.8 - Resultados Imediatos (até 30 dias)	41
10.9 - Frequência de "Cálculos Difíceis" e emprego de Técnicas Adjuvantes	43
10.10 - Complicações Imediatas e Mortalidade Hospitalar	43
10.11 - Fatores de Risco para Complicações Pós-Papilotomia Endoscópica	45
10.12 - Recidiva de Sintomas Biliares	45
10.13 - Fatores Prognósticos Associados à Recidiva de Sintomas Biliares	48
<b>11. DISCUSSÃO</b>	<b>54</b>
11.1 - Resultados Imediatos da Endoscopia na "Limpeza" da Via Biliar Principal	54

11.2 - Complicações Imediatas da Papilotomia Endoscópica no Tratamento da Coledocolitíase	63
11.2.1 - Aspectos Gerais	63
11.2.2 - Complicações: sangramento	69
11.2.3 - Complicações: pancreatite	70
11.2.4 - Complicações: perfuração	74
11.2.5 - Complicações: infecção biliar	75
11.2.6 - Outras Complicações	77
11.3 - Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada e Papilotomia Endoscópica na Pancreatite Aguda	78
11.3.1 - Introdução à Pancreatite Aguda	78
11.3.2 - Patogenia da Pancreatite Biliar	79
11.3.3 - CPER na Pancreatite Aguda Idiopática e na Pancreatite Aguda Recorrente	81
11.3.4 - CPER e Papilotomia Endoscópica na Vigência de uma Pancreatite Aguda	82
11.4 - Drenagem Biliar Endoscópica e Colangite Aguda Calculosa	91
11.4.1 - Introdução ao Tema	91
11.4.2 - Fisiopatologia da Colangite	91
11.4.3 - Tratamento da Colangite	93
11.5 - Resultados Imediatos das Técnicas Cirúrgicas na Limpeza da Via Biliar Principal: Uma Comparação com a Endoscopia	94
11.6 - A CPER na Era da Colecistectomia Laparoscópica	103
11.7 - Recidiva a Longo Prazo de Patologia Biliopancreática em Pacientes Tratados para Coledocolitíase	110
<b>12. CONCLUSÕES</b>	<b>131</b>
<b>13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>138</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	37
Tabela 2	41
Tabela 3	42
Tabela 4	42
Tabela 5	44
Tabela 6	47
Tabela 7	112
Tabela 8	113
Tabela 9	126
Tabela 10	127

## **16. LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	39
Figura 2	46
Figura 3	50
Figura 4	51
Figura 5	52
Figura 6	53
Figura 7	133
Figura 8A	134
Figura 8B	135
Figura 9	136
Figura 10	137

## **LISTA DE ABREVIATURAS EMPREGADAS**

ASA - American Society of Anesthesiologists

CEL - Colectomia laparoscópica

CI - Intervalo de confiança

CPER - Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

CRNM - Colangiografia por ressonância magnética

CTH - Colangiografia transparieto-hepática

DP - Desvio-padrão

ES - Endossonografia

FA - Fosfatase alcalina

GAMA-GT - Gama glutamil-transpeptidase

IgA - Imunoglobulina A

MTBE - Metil-terbutil-éter

OMS - Organização Mundial da Saúde

RC - Razão de chances

RR - Risco relativo

RSB - Recidiva de sintomas biliares

TC - Tomografia computadorizada

TGO - Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP - Transaminase glutâmico-pirúvica

VBP - Via biliar principal

***ESTE TRABALHO É DEDICADO:***

*a meu pai, Prof. Jorge Pereira-Lima, exemplo de médico e professor, fundador de uma escola de gastroenterologia em nosso Estado, cuja busca da excelência científica comove a todos seus discípulos, entre os quais, me incluo.*

*a minha esposa Júlia, meu amor, pelo equilíbrio e auxílio em todos os momentos que precisei.*

## ***A QUEM HÁ QUE AGRADECER:***

*Ao Prof. Luiz Pereira-Lima, meu orientador, pelo estímulo à realização desta obra, mas, acima de tudo, pelo exemplo. Em 1985, então terceiranista da Faculdade de Medicina da UFRGS, passei a admirar a obstinação, dedicação e paixão com que meu irmão faz a carreira acadêmica. Não poderia me furtar de homenagear o fato de meu orientador ter sido o primeiro cirurgião do Estado do Rio Grande do Sul a possuir os títulos de Mestre e Doutor em Medicina.*

*Ao Prof. Dr. med. Jürgen-Ferdinand Riemann, meu orientador no Exterior, cujo auxílio na elaboração deste trabalho foi imprescindível. Sua cultura médica, dedicação ao trabalho, afinco aos afazeres científicos e suas inegáveis qualidades como clínico e endoscopista são admirados por todos aqueles que, com ele, tem o privilégio de conviver. Sua acolhida em seu mundialmente famoso Serviço, ensinamentos e oportunidades concedidas durante minha estada de quase um ano e meio na Alemanha, terão sempre meu mais sincero agradecimento.*

*Ao Dr. Matthias Maier, então responsável pelo Setor de Endoscopia do Hospital de Clínicas de Ludwigshafen, pelos contínuos ensinamentos técnicos, que hoje me são absolutamente indispensáveis nas atividades em endoscopia biliar. Qualquer estudo de minha autoria, parágrafo ou mesmo frase, que verse sobre colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, terei sempre que reverenciar a ajuda abnegada e inestimável do Dr. Maier.*

*Aos Drs. Ralf Jakobs, Michael Vogt, Henning Adamek e Michaela Krömer, meus amigos pessoais e companheiros de trabalho e pesquisa no Klinikum Ludwigshafen, pelo auxílio sempre gentil e disponível, além do exemplo de dedicação à profissão e à Medicina, como ciência.*

*Ao Dr. Nunoo, radiologista do Klinikum Ludwigshafen, pela colaboração e ensinamentos na interpretação de colangiopancreatografias.*

*À CAPES pelo fornecimento da bolsa de estudos na Alemanha, que proporcionou a ampliação de meus conhecimentos técnicos em endoscopia, clínicos e em pesquisa, e, é claro, possibilitou a execução desta obra.*

*Ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, em especial a seu coordenador, Prof. Ellis Busnello. O Prof. Busnello é um exemplo de incansável dedicação à carreira acadêmica e à sua valorização dentro da Universidade.*

*Ao Ddo. Udo Hartmut Winter, pelo auxílio prestado na coleta de dados deste trabalho.*

*Ao DAAD (Deutscher akademischer Austauschdienst) em nome da Sra. Helga Wahre, por toda ajuda prestada durante nossa estada na Alemanha.*

*Às Enfs. Rita Liber e Katharina Wess, do Serviço de Endoscopia do Klinikum, pela compreensão, auxílio e carinho com que me incluíram em suas atividades profissionais.*

*À minha primeira mestra, que desde cedo incutiu-me e estimulou-me os valores intelectuais e humanitários. A minha mãe, evidentemente.*

*À minha avó, que no ano de seu centenário permanece incrivelmente ativa e lúcida. A ela, que ajudou a "criar-me", certamente pertence uma parcela deste trabalho.*

*Ao Prof. Franz Rainer Alfons Semmelmann, meu sogro, pelo imprescindível auxílio prestado em meus contactos com a Alemanha, que originaram os primórdios desta tese.*

*Ao Dr. Wagner, pelo auxílio na elaboração da parte estatística desta tese.*

*A Santa Casa de Porto Alegre e seus pacientes, onde aprendi, e hoje ensino, a ciência na gastroenterologia e a arte na endoscopia.*

*A parte datilográfica, organização e montagem desta tese deveu-se ao infatigável trabalho da Srta. Valéria Bica Calderan. A ela, não só meu agradecimento, mas também minha admiração por sua criatividade e capacidade de trabalho.*

## 1. RESUMO

**Introdução e Objetivos:** Após o advento da colecistectomia laparoscópica, a papilotomia endoscópica passou a ser mais freqüentemente empregada no tratamento da coledocolitíase, mesmo em pacientes jovens, embora seus resultados a longo prazo tenham sido pouco estudados, nem fatores prognósticos de recidiva de sintomas biliares tenham sido desenvolvidos. Este estudo visa averiguar a recorrência de patologia biliar e determinar os fatores prognósticos para essa recidiva após 7 a 10 anos de seguimento.

**Métodos:** Entre 1985 e 1988, 223 (149 mulheres, m. idade = 67,9) pacientes foram submetidos à papilotomia endoscópica para tratamento da coledocolitíase. Noventa e seis pacientes receberam alta hospitalar com vesícula *in situ*. Os demais já haviam sido colecistectomizados, ou o foram na mesma internação. O seguimento a longo prazo foi obtido retrospectivamente por meio de entrevistas com pacientes e médicos generalistas.

**Resultados:** O procedimento obteve sucesso imediato em 217 dos 223 (97%) dos pacientes tratados, dos quais 203 foram seguidos por 7 a 10 anos. Dois pacientes faleceram até 30 dias após a papilotomia. O seguimento médio obtido nos 201 pacientes foi de 8,8 anos. Houve recidiva de sintomas biliares em 31 casos (15%). Nos pacientes que permaneceram com a vesícula biliar após o tratamento, a recidiva foi de 20%, ante 11% nos colecistectomizados (RR: 2,18,  $p < 0,05$ , análise multivariada por regressão de Cox). Nos pacientes com diâmetro da via biliar  $\geq 13$ mm a recidiva foi de 25% e nos com via biliar  $< 13$ mm de 11% (RR: 2,24,  $p < 0,05$  método de Cox). Essa diferença se acentua, quando comparamos os pacientes

com VB > 15mm (recidiva = 29%) e os com VB ≤ 10mm (recidiva: 10%) (RR: 2,63, p<0,03 método de Cox).

**Conclusões:** O índice de complicações biliares a longo prazo após a papilotomia é comparável ao relatado para as técnicas cirúrgicas, o que justifica seu uso. Os fatores prognósticos associados à recidiva de doença biliar são presença de vesícula *in situ* e dilatação da via biliar.

## 2. ABSTRACT

### LONG-TERM RESULTS (7 TO 10 YEARS) OF ENDOSCOPIC PAPILLOTOMY FOR THE TREATMENT OF BILE DUCT STONES. MULTIVARIATE ANALYSIS OF PROGNOSTIC RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF BILIARY SYMPTOMS.

*Background and Aims:* After the introduction of laparoscopic cholecystectomy, endoscopic papillotomy is increasingly used for treating bile duct stones in younger individuals, although its long-term results are poorly determined. The aim of this study is to averiguate the long-term results of this endoscopic method in the treatment of common duct calculi and to determine which risk factors are associated with the relapse of biliary symptoms.

*Methods:* Between 1985 and 1988, 223 (149 women, mean age = 67,9) patients underwent endoscopic papillotomy for bile duct lithiasis; 127 were already cholecystectomized, or were operated on in the same hospitalization. Follow-up was obtained retrospectively from the patients, patient's relatives and general practitioners.

*Results:* The procedure succeeded in 217 of 223 cases (97%), of which 203 were followed-up; 2 patients died in the first month after treatment (0,89%). Mean follow-up for the 201 patients was 8,8 years of which 31 relapsed (15%). The relapse of biliary symptoms in patients, who were left with the gallbladder *in situ*, was 20%, and 11% for those cholecystectomized (RR: 218,  $p < 0,05$  Cox proportional hazards regression). Patients with bile duct gauges  $\geq 13$ mm relapsed

25% of the times and those with bile duct  $< 13\text{mm}$  in 11% (RR: 2,24,  $p < 0,05$  Cox regression). This difference increased when comparing those patients with duct diameter  $> 15\text{mm}$  (29% of recurrence) and those, whose bile duct was  $\leq 10\text{mm}$  (10% of recurrence) (RR: 2,63,  $p < 0,03$ , Cox regression).

**Conclusions:** The long-term results of endoscopic papillotomy are comparable with those of surgical techniques, which justifies its use, even in younger patients. The prognostic risk factors associated with relapse of biliary symptoms are gallbladder left *in situ* and, mainly, choledochal diameter.

### 3. ZUSAMMENFASSUNG

#### LANGZEITERGEBNISSE (7 - 10 JAHREN) NACH ENDOSKOPISCHER PAPILLOTOMIE BEI CHOLEDOCHOLITHIASIS. MULTIVARIATE ANALYSE VON RISIKOFAKTOREN HINSICHTLICH DER REZIDIVE VON BILLIÄRER SYMPTOMATIK.

*Einleitung:* Nach der Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie hat die Indikationen der endoskopischen Papillotomie stark zugenommen, obwohl ihre Langzeitergebnisse ungenügend geklärt sind. Das Ziel dieser Arbeit ist die Langzeitergebnisse der endoskopischen Gallengangssteinentfernung zu überprüfen und die Risikofaktoren der Rezidive biliärer Beschwerden festzustellen.

*Methodik:* 223 Patienten (149 Frauen, d. Alter = 67,9) mit Choledocholithiasis wurden zwischen 4/1985 und 6/1988 endoskopisch behandelt. 127 waren bereits cholezystektomiert oder wurden während des gleichen Krakenhausanfehthalts operiert. Follow-up wurde retrospektiv mit Patienten und Hausärzten ermittelt.

*Ergebnisse:* Das Verfahren erwies sich erfolgreich in 217 (97%) der 223 Fälle. Bei 203 Patienten konnte ein komplettes Follow-up erstellt werden. Die 30-Tage Letalität betrug 0,89% (2 Fälle). Das durchschnittliche Follow-up für die 201 Patienten erreichte 8,8 Jahre, bei denen in 31 (15%) Fällen eine Rezidiv beobachtet wurde.

Das biliär-symptomatische Rezidiv bei steinbelassenengallenblasen Patienten war 20%, erreichte aber nur 11% bei den cholezystektomierten Fällen (RR: 2,18,  $p < 0,05$ , Cox proportional hazards regression). Bei Patienten deren Gallenganggröße 13mm überschritt, konnte in 25% der Fälle ein Rückfall beobachtet werden; bei Gallenganggröße unter 13mm betrug der Rückfallanteil 11% (RR: 2,24,  $p < 0,05$ , Cox). Dieser Unterschied nahm zu für Patienten mit Gallengangsdurchmessern  $> 15\text{mm}$  und  $\leq 10\text{mm}$  (Rückfallanteil 29 vs. 10%, RR: 2,63,  $p < 0,03$ , Cox).

*Schlussfolgerungen:* Die Langzeitergebnisse der Papillotomie bei der Behandlung der Choledocholithiasis sind durchaus vergleichbar mit denen, die bei Anwendung chirurgischer Eingriffe erzielt wurde. Dieses Ergebnis rechtfertigt die Verwendung dieses Verfahrens in jüngeren Altersgruppen. Die Risikofaktorenanalyse zeigt, dass Steinbelassenegallenblasen und Gallengangsdurchmesser mit Rezidiv biliären Beschwerden assoziiert sind.

## 4. INTRODUÇÃO

A litíase biliar é uma das mais freqüentes doenças do ser humano, variando sua prevalência na população entre 2 e 89%. Essa variação é devida a múltiplos fatores: método do estudo realizado (ecografia versus necrópsia, por exemplo), sexo, grupo etário, localização geográfica e etnia (234). Na experiência pessoal do autor, em trabalho realizado com 1272 necrópsias, em pessoas acima de 20 anos, litíase vesicular foi encontrada em 109 (8,36%) (223). Entretanto, cabe ressaltar que os dados obtidos por estudos de necrópsia são úteis para comparar a prevalência entre nações ou grupos étnicos diferentes, mas, certamente, não apreciam a verdadeira prevalência da doença.

Os índios Pima, tribo do sudoeste dos Estados Unidos da América, constituem-se na população com a maior prevalência mundial de litíase vesicular. Em estudo feito por meio da colecistografia oral, a freqüência de colecistolitíase foi de 73% entre as mulheres de 25 a 34 anos e chegou a 89,5% naquelas com mais de 65 anos (269). Utilizando a ecografia como método diagnóstico, o "Grupo para o Estudo Epidemiológico da Doença Calculosa em Roma" avaliou 1081 mulheres e 1239 homens acima de 20 anos. Litíase vesicular foi vista em 8,2% dos homens e 9,4% das mulheres. A maior freqüência no sexo feminino foi observada, apesar da média de idade das pessoas do sexo masculino ser de 7 anos maior que a do sexo feminino. Todas as pessoas estudadas eram assintomáticas (321, 322). Embora a incidência de litíase vesicular seja mais difícil de apreciar devido às dificuldades metodológicas, um grupo de estudo também italiano, em Sirmeone, seguiu 1325 pessoas assintomáticas por 5 anos (15). A incidência cumulativa na população foi de 3%, sendo que no grupo entre 40 e 65 anos de idade foi de 4,7%, significativamente

maior do que no grupo etário entre 18 e 39 anos, cuja frequência acumulada foi de 1,2%.

Com essa grande frequência na população, pode-se imaginar a morbidade da litíase biliar. Nos EUA, realizam-se anualmente em torno de 500.000 colecistectomias e ao redor de 5 bilhões de dólares por ano são gastos no diagnóstico e tratamento dessa doença, não contando os custos indiretos por afastamento do trabalho (299). Mas mesmo que apenas 20% dos portadores de litíase vesicular venham a desenvolver sintomas no decorrer de suas vidas, devido à sua enorme frequência na população, a litíase biliar é responsável por cerca de 5200 mortes anuais nos EUA, incluindo-se as 2200 mortes causadas por câncer de vesícula biliar, situação intimamente ligada à litíase vesicular (80, 252).

A migração de um cálculo da vesícula para o colédoco ou sua formação dentro do próprio ducto biliar principal é certamente uma forma menos freqüente de litíase biliar. Estima-se que 4 a 20% dos pacientes submetidos à colecistectomia apresentem concomitância de litíase vesicular e coledocolitíase (67, 86, 99, 235, 295). Visto sob outro prisma, cerca de 95% dos pacientes com coledocolitíase apresentam concomitantemente litíase vesicular. Esta concomitância de cálculos no ducto biliar principal e vesícula depende de vários fatores. O principal deles é a presença de sintomas. Quanto mais sintomático for o paciente, maior chance terá ele de apresentar colecistocolocolitíase. A idade também é um fator importante. Se nos pacientes com menos de 40 anos, apenas 5% apresentam concomitância de cálculos na vesícula e no ducto biliar principal, este número sobe para 15% naqueles pacientes com 60 anos e até praticamente 50% nos com mais de 80 anos (256).

Mas, se a coledocolitíase é uma forma menos freqüente de litíase biliar, ela é certamente uma forma bem mais sintomática e agressiva. Se na colecistolitíase apenas 1/5 a 1/3 dos pacientes desenvolverá sintomas, o inverso ocorre na coledocolitíase. Além disso a litíase da via biliar principal (VBP) é responsável direta pelas complicações agudas mais fatais da doença calculosa das vias biliares: a colangite e a pancreatite (234, 252).

Até o último quartel deste século, a única opção terapêutica face a um paciente com coledocolitíase era a exploração cirúrgica da via biliar. Em 1973 Ludwig Demling (78) idealizou a retirada de cálculos da VBP através da papila, praticamente fundando a endoscopia cirúrgica. Logo após, Classen e Demling (54) juntamente com Kawai, realizaram paralelamente as primeiras papilotomias endoscópicas (142). Esta técnica endoscópica possibilitou a retirada de cálculos da VBP, sem necessidade de cirurgia. Não citando as vantagens cosméticas, tão propagadas após o advento da colecistectomia laparoscópica (CEL), a papilotomia ainda dispensa o uso de anestesia geral.

A papilotomia, que em 1995 comemorou sua maioridade absoluta, não só permitiu ao endoscopista retirar cálculos da VBP, como incitou-o a incursões mais audazes dentro do sistema biliopancreático, a exemplo da inserção de sondas nasobiliares, próteses em estenoses benignas ou malignas e, principalmente, o refinamento da técnica de litotripsia no intuito de permitir a passagem ao duodeno de cálculos maiores que o orifício decorrente da papilotomia (226).

## 5. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O sucesso imediato e a indicação de CPER com papilotomia endoscópica no tratamento da coledocolitíase residual ou recidivante em idosos são incontestados (16, 160, 226, 264). O emprego da papilotomia em pacientes mais jovens, principalmente naqueles com vesícula *in situ*, é bem mais controverso, bem como o sucesso do procedimento a longo prazo, pois existe temor a respeito dos efeitos da destruição do esfíncter de Oddi, provocada pela papilotomia, além de uma possível alta freqüência de recidiva de sintomas de origem biliar com o correr dos anos. Com o advento da colecistectomia laparoscópica, o tratamento duodenoscópico ganhou forte impulso, sendo o tratamento em dois tempos (duodenoscópico e laparoscópico) da colecistocolitíase largamente praticado em todo o mundo, mesmo em pessoas mais jovens que 50 anos (50, 86, 235, 297, 314).

Alguns poucos estudos de seguimento ("follow-up") a longo prazo de pacientes papilotomizados por coledocolitíase acusaram que as recidivas são pouco freqüentes. Entretanto, esses estudos, todos retrospectivos, em pacientes altamente selecionados (a grande maioria analisou apenas pacientes com cálculo residual/recidivante), tiveram tempo de seguimento relativamente curto e são incompletos em relação a como foi feito o seguimento. Além disso, nenhum desses trabalhos avaliou fatores que pudessem prognosticar uma maior ou menor possibilidade de recidiva de sintomas biliares (16, 18, 131, 160, 279, 281).

No estudo mais bem elaborado, em termos epidemiológicos, até hoje publicado sobre seguimento a longo prazo em pacientes papilotomizados, houve perda ("lost to follow up") de 29% da amostra, restando 115 pacientes para análise, dos quais apenas 50 foram entrevistados (116).

No estudo mais recente, um grupo francês analisou retrospectivamente 154 pacientes com seguimento médio de 9,6 anos; entretanto, também não foram analisados os fatores de risco capazes de proporcionar uma recidiva dos sintomas biliares (243).

Ao indicar a frequência de recidiva de sintomas biliares em pacientes papilotomizados, tanto com, como sem vesícula, após um seguimento de, pelo menos, 7 e no máximo de 10 anos, estar-se-ia averiguando quão segura é a papilotomia endoscópica a longo prazo e quais os reais efeitos clínicos da ablação do esfíncter de Oddi. De acordo com esses resultados, poder-se-ia aplicar o tratamento endoscópico da coledocolitíase numa população mais jovem. Isso ganha suma importância com o advento da colecistectomia laparoscópica.

Determinando quais fatores prognósticos influenciam a recidiva de patologia biliopancreática, poder-se-ia selecionar quais pacientes estão sob maior risco de recidiva, conseqüentemente indicando os casos que deveriam estar sob maior vigilância clínica em termos de seguimento ou em quais doentes uma outra forma de terapia, que não a papilotomia, deveria ser instituída.

## 6. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

a) avaliar os resultados imediatos da papilotomia endoscópica no tratamento da coledocolitíase

b) verificar os resultados a longo prazo (entre 7 e 10 anos) da papilotomia endoscópica no manejo da coledocolitíase

c) averiguar a existência de fatores de risco, verificados previamente à papilotomia, que possam favorecer a recidiva de sintomas de origem biliar ou pancreática.

## 7. PATOGENIA DA LITÍASE BILIAR

### 7.1.1 - Patogenia dos Cálculos Vesiculares de Colesterol

A alteração fundamental, e condição *sine qua non* para a formação de cálculos, consiste na incapacidade do colesterol ser mantido solúvel na bile. Isto é, ocorre secreção pelo fígado de uma bile saturada, com uma concentração de colesterol em excesso daquela que pode ser mantida em solução pelos sais biliares e fosfolipídios. Assim sendo, a litíase de colesterol pode ser considerada como consequência de uma alteração metabólica da secreção de bile pelos hepatócitos (234).

Diversos mecanismos necessitam atuar em conjunto para a precipitação de colesterol e formação de cálculos. São eles: a) supersaturação da bile com colesterol, quer por aumento da secreção de colesterol, quer pela diminuição da de sais biliares; b) aumento dos fatores de nucleação na bile ou diminuição dos fatores de anti-nucleação; c) alterações da motilidade da vesícula biliar, na secreção de mucina pela mesma ou aumento absoluto ou relativo do cálcio iônico livre na bile vesicular (56).

O colesterol é secretado na bile por meio de exocitose, na forma de vesículas de colesterol-fosfolipídios, produzidas no retículo endoplasmático do hepatócito. Cabe lembrar que o fígado realiza todo o metabolismo das lipoproteínas, e que a bile é a principal fonte de excreção de colesterol do organismo; salvo pelo colesterol perdido pelas células descamadas da pele e do tubo digestivo (56) e pequenas quantidades que são transformadas em hormônios esteróides, excretados na urina.

O quenodeoxicolato e colato constituem a quase totalidade dos sais biliares fisiologicamente secretados pelo fígado. O volume de secreção biliar depende fundamentalmente da secreção de sais/ácidos biliares. Quanto maior a secreção de sais biliares, maior também será a secreção de colesterol e fosfolipídios, embora essa relação não seja linear (234). Em outras palavras, a linha representativa dessa relação tende a atingir um "plateau" alcançável somente com valores altos de excreção de sais biliares. Analisando-se essa relação, pode inferir-se que quando a bile é constituída por pequena quantidade de sais biliares, ela será relativamente enriquecida em fosfolipídios e colesterol. Observa-se também que para um mesmo nível de secreção de sais biliares, a secreção de fosfolipídio é maior que a de colesterol (234).

O colato e quenodeoxicolato não se diferenciam somente por este último possuir dois grupos de oxidrila, contra três radicais de oxidrila no primeiro. A habilidade de induzir a secreção de colesterol também difere, havendo maior secreção de colesterol na dependência da secreção de colato (tri-hidroxilado) (72). Os estrógenos induzem a formação de  $12\alpha$ -hidroxilase, a enzima que acrescenta o terceiro radical ao quenodeoxicolato para formar colato. Daí a razão das mulheres na menopausa ou indivíduos de ambos sexos, que recebam estrógenos, tendam a ter uma bile mais rica em colato, e, conseqüentemente, mais saturada em colesterol (56, 121).

O colesterol encontra-se na bile sob a forma de: a) micelas, junto com os sais biliares fosfolipídios constituindo as micelas mistas. A forma dessas micelas é a de um disco limitado por uma dupla camada lipídica, os grupos hidrófilos dos ácidos biliares e fosfolipídios dirigidos para fora e os hidrofóbicos para dentro. A quantidade de colesterol passível de ser solubilizada depende das proporções

relativas de ácidos biliares e fosfolipídios, estes possibilitando uma maior solubilização do colesterol; b) vesículas: é a forma diretamente secretada pelo hepatócito, contendo colesterol e fosfolipídios e talvez quantidades mínimas de sais biliares; c) vesículas multilamelares: estas são formadas pela coalescência das vesículas unilamelares. As vesículas multilamelares podem ser detectadas por microscopia com luz polarizada, e se acredita que essas vesículas sejam a fonte primária de colesterol durante a nucleação (82).

Numa série de elegantes estudos, Small, Admirand e col. (6, 43) investigaram os mecanismos de solubilidade do colesterol na bile e usaram um diagrama trifásico triangular para definir os limites de solubilidade do colesterol na bile. Este sistema permite calcular um índice de solubilidade do colesterol, observando-se que quando a razão da concentração de colesterol sobre a concentração de sais biliares mais fosfolipídios for maior que 1, bile saturada estará presente. Por outro lado, bile saturada de colesterol encontra-se com freqüência presente na bile vesicular de alitiásicos (127). Assim, outros estudos analisaram a solubilidade da bile, chegando a conclusão que vários outros fatores como conteúdo hídrico, pH, íons contribuíam para a solubilidade do colesterol na bile (56, 234). O que se depreende desses estudos é que há uma fase metaestável, ou seja, o colesterol não se precipita apesar de não estar estável nas condições físicas que se encontra, no caso, não há precipitação de colesterol apesar da bile estar supersaturada (56). Quanto maior for a concentração de colesterol numa dada solução, o colesterol mais tenderá a estar presente sob a forma de vesículas multilamelares. Exemplo disso é que na bile hepática predominam as formas unilamelares, enquanto que na vesícula (após a concentração da bile), predomina a forma multilamelar (126, 219, 234).

A agregação ou fusão das moléculas de colesterol é chamada de nucleação. Este é o primeiro passo para a formação de cálculos. Depois da formação deste núcleo de colesterol, há o crescimento do mesmo através de deposição de novas moléculas neste "cristal de colesterol" (126).

A tendência que cada indivíduo, ou cada bile, tem em fusionar moléculas de colesterol está na dependência de fatores pró e anti-nucleação. Substâncias como mucina, fibronectina, imunoglobulinas e fosfolípase C são pró-nucleação, ao contrário das apolipoproteínas A-1 e A-2 e de uma proteína biliar recentemente isolada, pertencente à família da citoceratina (115).

O papel da vesícula biliar é fundamental para a litogênese, tanto que cálculos de colesterol formados no colédoco são raríssimos (230). Após o jejum noturno, quase 50% das pessoas normais terão uma bile supersaturada de colesterol e, no entanto, a grande maioria não formará cálculos. Isso porque há a necessidade de haver estase vesicular, além de fatores pró-nucleação na bile vesicular (42, 234). A mucina, secretada pela vesícula biliar sob a forma de um gel, se acumula na mucosa da vesícula aprisionando cristais de colesterol e outros compostos (148, 169). Durante períodos prolongados de estase biliar, como em pacientes recebendo nutrição parenteral total, essa camada de muco aprisiona o colesterol, já sob a forma de vesículas multilamelares, devido à supersaturação (a vesícula fisiologicamente desidrata a bile), formando microcristais. Isso pode adquirir o aspecto ecográfico de barro biliar ("biliary sludge"). Esse barro biliar pode ser eliminado para o colédoco, mas pelo menos em 1/4 dos pacientes ocorre evolução para cálculo. Assim o barro biliar é considerado um precursor dos cálculos (42). O mecanismo pelo qual há diminuição da contratilidade vesicular é ainda ignorado. Mas, em certas situações,

como na gravidez, a progesterona relaxa a musculatura vesicular, promovendo a estase (56).

Finalmente, o cálcio também desenvolve um papel na litogênese. Sais de cálcio estão presentes em muitos cálculos, às vezes, inclusive, em quantidade suficiente para torná-los radiopacos. O cálcio agiria como um fator promotor do crescimento dos cristais de colesterol (pró-nucleação), ou mesmo, quando o próprio cálcio forme parte dos cálculos (234).

### **7.2 - Patogenia dos Cálculos Pigmentares**

Os cálculos pigmentares são divididos em negros e castanhos. Estes últimos são encontrados, via de regra, na árvore biliar, enquanto que aqueles são cálculos vesiculares. Em ambos tipos de cálculo, o componente principal é o bilirrubinato de cálcio (117).

Os cálculos negros são vistos, principalmente, em pacientes com doença hemolítica (anemia falciforme, esferocitose) e cirrose. Normalmente, apenas 1 a 2% da bilirrubina na bile é não-conjugada. Esse composto altamente insolúvel é mantido em solução pelas micelas de sais biliares e lecitina (9). O cálcio ionizado é mantido solúvel na bile também através da ação tamponante dos sais biliares e talvez de algumas glicoproteínas (38). Qualquer alteração num desses componentes (cálcio ionizado, sais biliares, bilirrubina não-conjugada) é capaz de iniciar o processo de formação de cálculos.

Pacientes com cirrose e principalmente aqueles com esplenomegalia apresentam excesso de excreção de bilirrubina conjugada e não-conjugada

dependente da hemólise, assim como secreção exagerada de monoglicuronídeo de bilirrubina. Este último desconjuga-se bem mais facilmente que o diglicuronídeo. Além desses fatores, somam-se a secreção e a síntese inadequada de sais biliares, promovendo uma solubilização insuficiente na bile (97, 223).

No caso dos cálculos marrons, primários de colédoco, as beta-glicuronídases e fosfolípases bacterianas desempenham papel fundamental. A colonização bacteriana da bile precede a formação desses cálculos. As beta-glicuronídases bacterianas, na vigência de um pH ácido, desconjugam a bilirrubina, favorecendo o surgimento do bilirrubinato de cálcio (48, 325). Da mesma maneira, as fosfolípases bacterianas hidrolizam a lecitina formando lisolecitina, palmitatos e estearatos que são insolúveis na bile (234).

Uma situação que promova o impedimento ao livre fluxo biliar é condição *sine qua non* para o aparecimento dos cálculos de colédoco (marrons), devido à estase com acúmulo de bactérias provenientes do círculo êntero-portal das bactérias. Estenoses promovidas por procedimentos cirúrgicos via de regra, e, mais raramente, endoscópicos, especialmente quando incorretamente realizados ou anastomoses bilio-digestivas com boca anastomótica pequena podem iniciar o processo acima descrito. Os cistos de colédoco também impedem o livre fluxo biliar, como na doença de Caroli. Na Ásia, os cálculos de colédoco são vistos com bastante freqüência, associados à infestação da via biliar pelo *Clonorchis sinensis* e, mais raramente, por *Ascaris lumbricoides* (56, 234).

## **8. A COLANGIOPANCREATOGRÁFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA (CPER)**

### **8.1 - Introdução à CPER**

O surgimento da CPER, realizada pela primeira vez por McCune em 1968, revolucionou a abordagem propedêutica e terapêutica das afecções biliopancreáticas (196). O exame consiste na injeção de contraste radiopaco na árvore biliopancreática, possibilitando delinear a anatomia ductal por meio de radiografias. Na CPER, o contraste é injetado por via transpapilar, por meio de um cateter introduzido através do canal de trabalho (canal de biópsia) de um endoscópio de visão lateral (duodenoscópio). Na colangiografia transparieto-hepática (CTH), ao contrário da CPER, o contraste é injetado na via biliar por meio de punção por agulha de algum ramo da via biliar intra-hepática. Na CTH, não se visualiza a via pancreática. O único meio não- cirúrgico de obter-se um pancreatograma é através da CPER.

O procedimento evoluiu bastante nas últimas duas décadas a medida que manobras terapêuticas via CPER se tornaram possíveis. Ainda que novas técnicas de visualizar-se a árvore biliopancreática, como ultrassonografia endoscópica e colangiografia por ressonância nuclear magnética tenham sido introduzidas, a CPER permanece como o padrão-ouro ("gold-standard") para o diagnóstico das biliopancreatopatias (96, 302).

## 8.2 - Indicações da CPER

A CPER não é necessária e, portanto, não deve ser indicada em todo caso de suspeita de doença biliopancreática. Um clínico arguto é capaz, por meio da história e exame físico, de separar os pacientes ictericos pelo menos, 70% das vezes em dois grandes grupos: aqueles com icterícia hepatocelular e os com icterícia obstrutiva (231). A sensibilidade da ecografia ou da tomografia computadorizada para diferenciar icterícia obstrutiva de icterícia hepatocelular é de, pelo menos, 90% (171). A condição quase que *sine qua non* que determina a sensibilidade desses métodos é a presença de dilatação da via biliar. Essa situação limita a acurácia diagnóstica desses exames, principalmente, nos casos de coledocolitíase, pois nessa condição, na maioria das vezes, não há icterícia, nem dilatação ductal. A sensibilidade relatada da ecografia para o diagnóstico de litíase da via biliar principal varia de 10% a 81% (69, 85). Essa variação reflete critérios ultrassonográficos distintos para o diagnóstico de coledocolitíase, a experiência do examinador, aparelhagem utilizada, mas reflete, principalmente, seleção de pacientes, ou seja, quanto "mais doentes" estarão dentro do espectro da doença coledocolitíase, maior será a sensibilidade da ecografia. Isto foi muito bem demonstrado por Rhoden e cols., que verificaram que tanto em pacientes ictericos, como em pacientes com cálculos maiores — que também provocam mais freqüentemente icterícia —, crescia a sensibilidade da ultrassonografia para até 85% (249).

A dilatação da via biliar está na dependência da pressão ductal e do tempo decorrido desde a obstrução. Por esta razão, a sensibilidade da ecografia e tomografia é maior para estenoses malignas da via biliar do que em patologias benignas (249).

Nos casos de icterícia colestática, cuja ecografia seja normal e houver suspeita clínica de icterícia obstrutiva, a indicação de CPER é precípua. O mesmo não ocorre caso se observe dilatação da via biliar à ecografia. Nesses casos, a indicação do exame — precisar o diagnóstico — deve ser substituída pela indicação terapêutica de CPER. Ou seja, centros que dispuserem de endoscopistas biliares terapêuticos podem lançar mão da CPER com o objetivo de tratar a patologia subjacente, quer seja através da remoção de cálculos, ou mesmo, através da introdução de uma prótese transtumoral no intuito de drenar a via biliar (251). Muitos cirurgiões preferem saber a exata anatomia biliar antes de tentar ressecar neoplasias da via biliar. Entretanto essa plethora de informações deve ser cotejada contra os riscos de colangite, caso o endoscopista não esteja habilitado a drenar a via biliar (315).

Em estudo realizado no Serviço de Endoscopia da Santa Casa de Porto Alegre, verificou-se que a ecografia diagnosticara corretamente a etiologia da obstrução biliar em 55% de 102 casos de icterícia colestática com via biliar dilatada. A CPER alterou o diagnóstico ecográfico em 46 pacientes; entretanto, todos esses pacientes eram passíveis de tratamento cirúrgico ou endoscópico. De 28 pacientes com icterícia colestática, sem dilatação da via biliar, em 12 a causa era de natureza mecânica, e em 16, hepatocelular. Naquelas de natureza mecânica, a ecografia errou o diagnóstico em 11 (92%), mas acertou o diagnóstico em todos casos de icterícia hepatocelular, pois o exame resultara normal. A sensibilidade total da ecografia, portanto, foi de 60,7%, mas sua sensibilidade diagnóstica para casos de icterícia obstrutiva sem dilatação da via biliar foi de apenas 8% (227).

Outra indicação de CPER é nos casos em que haja suspeita de dor de origem biliar ou pancreática, mesmo sem icterícia. Nesses casos, esses mesmos autores

observaram que a CPER demonstrou patologias em 42% (litíase em 24%, pancreatite crônica 9%, neoplasia 6%, estenose iatrogênica 3%) dos 70 casos com ecografia normal e também alterou o diagnóstico em 41% dos 56 pacientes com diferentes tipos de achados ecográficos (228).

A CPER também é o exame de maior acurácia para o diagnóstico de patologias ductais do pâncreas (92,315).

Um estudo prospectivo avaliou a capacidade da ecografia e da tomografia computadorizada (TC) em diferenciar um pâncreas normal de um patológico (122). A sensibilidade e especificidade da TC foram de 90%, enquanto que a sensibilidade e a especificidade da ecografia eram de 70 e 82%, respectivamente. Nesse estudo, em 16% das vezes a ecografia não conseguiu visualizar o pâncreas, devido à sobreposição de gases intestinais. Excluindo-se esses 16% de casos de limitação técnica da ecografia, a sensibilidade e especificidade de ambos exames é praticamente igual. Outros estudos, tanto prospectivos como retrospectivos, também chegaram às mesmas conclusões (105, 174).

A pancreatografia endoscópica apresenta maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de pancreatite crônica, câncer de pâncreas, trauma pancreático e, principalmente, para anomalias congênitas, como o pâncreas divisum que os métodos citados acima (41, 276, 315). Bozkurt e cols. analisaram prospectivamente pancreatografia endoscópica, ecografia, TC e a prova da secretina-ceruleína, que é um teste de função exócrina do pâncreas no diagnóstico da pancreatite crônica. Esses autores verificaram que as alterações morfológicas ao pancreatograma se correlacionavam muito bem com as alterações de função. Nenhum paciente com pancreatograma normal apresentava déficit de função exócrina. Tanto a ecografia,

como a TC, apresentaram sensibilidade bem inferior à pancreatografia (32). Mesmo assim, a pancreatografia somente deve ser solicitada pelo médico em casos de TC e ecografia negativas ou duvidosas, havendo forte suspeita clínica de doença biliar ou pancreática, pois a CPER, ao contrário da ecografia, não é exame isento de riscos.

### 8.3 - CPER versus CTH

A colangiografia percutânea é método concorrente direto da CPER nos casos em que a probabilidade de doença pancreática é quase nula; isto ocorre nos pacientes com obstrução proximal da via biliar — em geral, tumores do hilo hepático. Se no caso da colangiografia endoscópica, o sucesso do procedimento (opacificação da via biliar) deve ser obtido em, pelo menos, 90% das vezes por um endoscopista proficiente no método, o mesmo não ocorre com a CTH (60, 327).

Quando há dilatação da via biliar intra-hepática, o sucesso da CTH é de quase 100% (327). Entretanto, caso não haja dilatação da via biliar intra-hepática, o sucesso varia entre 25 a 80%, com média de 60% (92, 294, 327).

Ambos os métodos são procedimentos consagrados tanto no diagnóstico como no tratamento de obstruções malignas da via biliar (62, 165). Os relativos méritos de ambos métodos no diagnóstico e tratamento de obstruções malignas da via biliar não são somente uma questão de fervoroso debate, mas muito mais uma questão de crença pessoal carecendo de comprovação científica, pois os resultados de ambos os métodos dependem do caso individual em si e da disponibilidade de um bom endoscopista ou de um bom radiologista. Entretanto, dois estudos realizados com endoscopistas e radiologistas experientes, publicados na literatura gastroenterológica e radiológica, demonstraram que a via endoscópica de abordagem

da árvore biliar apresenta eficácia similar à radiológica, mas com menor morbimortalidade (303, 305).

Outra vantagem da abordagem transpapilar é que esta permite o tratamento da litíase coledociana numa só sessão, ao contrário da via percutânea, onde é necessário, pelo menos, 15 dias e várias sessões para maturar o trajeto e possibilitar a retirada de cálculos. Mesmo serviços consagrados no manejo de ambas técnicas, optam sempre por iniciar pela via transpapilar (184).

#### 8.4 - *CPER versus ENDOSSONOGRAFIA (Ultrassonografia Endoscópica)*

A endossonografia (ES) é método puramente diagnóstico, não competindo com a CPER, mas sim, complementando-a. Num estudo avaliando 62 pacientes consecutivos com suspeita de coledocolitíase, a ES obteve uma sensibilidade de 97% para o diagnóstico de cálculos da via biliar principal, contra 75% da tomografia computadorizada e 25% da ecografia abdominal; esta última apresentou sensibilidade extremamente baixa neste estudo (8). Portanto a ES apresenta sensibilidade semelhante à da CPER para a detecção de cálculos, entretanto lhe falta a capacidade terapêutica da CPER. Cabe dizer que a ES é também exame invasivo, embora com menos complicações que a CPER.

Sem dúvida nenhuma, o maior mérito da ES no estadiamento de tumores se encontra na avaliação dos pacientes com câncer periampolar. Ao contrário do que ocorre nos tumores de esôfago e estômago, quando o estadiamento minucioso proporcionado pela ES, na grande maioria das vezes, não altera a conduta médica, o mesmo não se pode dizer em relação ao câncer de pâncreas (96, 261).

À luz do conhecimento atual, não há exame que seja superior a ES no diagnóstico da pancreatite crônica e do câncer de pâncreas, bem como no estadiamento deste último (40, 96, 204, 296, 339).

As imagens de alta resolução fornecidas pela ES permitem o diagnóstico de tumores de pâncreas menores que 2cm, avaliação de linfonodos peri-pancreáticos e invasão vascular. Neoplasias pequenas, com 2 ou menos centímetros de diâmetro, somente irão alterar o pancreatograma caso envolvam o sistema ductal principal do pâncreas, e dificilmente serão demonstradas à TC e/ou ecografia abdominal. Entretanto, cabe ressaltar que toda tentativa diagnóstica deve ser baseada numa suspeita clínica e massas pequenas no pâncreas dificilmente produzem sintomas, exceto quando se tratam de tumores endócrinos gastrointestinais. A ES não consegue distinguir, com a exatidão necessária, casos de pancreatite crônica e câncer de pâncreas (261). Além disso, falta à ES a capacidade terapêutica que a CPER possui nos casos de pancreatite crônica e câncer de pâncreas.

#### **8.5 - CPER versus Colangiografia por Ressonância Nuclear Magnética**

A colangiografia por ressonância magnética (CRNM) é método novo, totalmente não invasivo, que permite a visualização dos tratos biliar e pancreático. A sensibilidade do método para o diagnóstico da coledocolitíase varia em estudos não-cegos entre 71 e 100% (111, 195).

Soto e cols., avaliando prospectivamente, de maneira "cega", 46 pacientes encaminhados para feitura de CPER, conseguiram obter imagens da via biliar em 44(95,7%). Nesses 44 pacientes a sensibilidade da CRNM para detecção de dilatação ductal foi de 96,3%, estenoses biliares, 90% e anormalidades intraductais,

100%. A especificidade encontrada foi de 94,1% (302). A CPER foi utilizada como padrão-ouro.

Assim sendo, a CRNM se apresenta como um excepcional método não-invasivo de avaliar tanto o sistema ductal biliopancreático, como de detectar lesões extra-ductais na região. A CRNM teria o potencial de ser o método inicial de escolha para o diagnóstico de patologias biliopancreáticas não fosse sua ainda escassa disponibilidade no mundo (não é ainda disponível no Brasil) e altíssimo custo. A CRNM, tornando-se mais acessível, tem o potencial de substituir o papel diagnóstico da CPER e das próprias ecografia e TC no diagnóstico dessas doenças. Mas, indubitavelmente, a CPER continuará tendo seu papel na terapia dessas afecções.

## 9. PACIENTES E MÉTODOS

### 9.1 - Desenho epidemiológico

Trata-se de uma coorte histórica, com análise de fatores prognósticos para o desfecho (recidiva de sintomas biliares), pois embora os dados tenham sido coletados prospectivamente, o estudo *per se* foi planejado em 1994, após o início da coleta de dados.

### 9.2 - Pacientes (amostra)

Entre abril de 1985 e junho de 1988, 243 pacientes estiveram internados no Serviço de Clínica Médica C\* do Hospital de Clínicas de Ludwigshafen, da Faculdade de Medicina da Universidade de Mainz, Alemanha (Klinikum der Stadt Ludwigshafen, akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität, Mainz), para serem submetidos à papilotomia endoscópica como tratamento da coledocolitíase. Incluíram-se no estudo todos os pacientes encaminhados ao Serviço, nos quais a colangiografia endoscópica tivesse comprovado cálculo coledociano e que a extração do mesmo tenha sido possibilitada através de uma papilotomia endoscópica. A seleção desse grupo de pacientes tratados até junho de 1988 foi com o objetivo de em julho de 1995 obter-se um seguimento mínimo de 7 anos para todo o grupo.

\* O Serviço de Clínica Médica C é centro de referência para o tratamento não-cirúrgico de afecções biliopancreáticas na região do Palatinado (Pfalz), Alemanha.

Essa amostra foi inserida prospectivamente em um programa de base de dados (Doris Database System) que era digitado no momento da CPER e por ocasião da alta hospitalar do(a) paciente. Entretanto, o autor analisou retrospectivamente os dados através da revisão de prontuários médicos padronizados, laudos de colangiopancreatografia, laudos de ecografia, além dos dados à época digitados. Foram excluídos da amostra aqueles pacientes encaminhados para papilotomia, cuja colangiografia não evidenciara cálculos (n = 10), cujo acesso endoscópico à papila de Vater fosse impossível (estenose pilórica, n=1; gastrectomia à Billroth II, n=7), ou que apresentassem concomitantemente coledocolitíase e colangite esclerosante (n = 2), pois esses pacientes constituem um grupo à parte, altamente propício à recidiva de cálculos, inclusive na via biliar intra-hepática, além do foco de atenção do tratamento não serem os cálculos em si, mas sim, a doença base.

Foram também excluídos do estudo de longo prazo, os 6 pacientes em que ocorreu falha primária do procedimento, pois a via biliar fora liberada de cálculos cirurgicamente nesses pacientes, bem como aqueles que apresentaram mortalidade hospitalar (n = 2). Entretanto seus dados foram computados na análise imediata dos resultados da papilotomia para tratamento da coledocolitíase.

### 9.3 - Métodos

#### 9.3.1 - Colangiografia Endoscópica Retrógrada e Papilotomia Endoscópica

Todos os pacientes foram submetidos à CPER com papilotomia por um de três examinadores, dos quais, dois são considerados eméritos endoscopistas (Prof. Jürgen-Ferdinand Riemann, Prof. Bernd Kohler). Os exames foram efetuados após jejum de, pelo menos, 8 horas com um de três duodenoscópios: Olympus JF 1T 10,

Olympus JF 1T, Olympus JF P3, além de um aparelho de visão frontal XQ10, nos casos de pacientes gastrectomizados à Billroth II. Uma hora antes do início do procedimento eram administrados por via endovenosa ceftizoxina (Ceftix) 2g ou mezlocilina (Baypen) 2g, e mantidos por, pelo menos, 24hs nas seguintes doses: Ceftix, 2g de 12/12hs; Baypen, 2g de 8/8hs. Após canulação seletiva da via biliar com cateter de colangiopancreatografia, procedia-se à canulação da via biliar com papilótomo de Erlangen. Em todos os casos procurou-se realizar uma papilotomia ampla, sendo usado como limite do corte a prega transversal superior da papila. Caso o endoscopista tivesse forte suspeita da presença de cálculos previamente ao início da duodenoscopia (colangite, por exemplo), realizava-se a colangiografia com o papilótomo inserido na via biliar, omitindo-se a etapa inicial. Em alguns casos, quando não conseguida a canulação seletiva da via biliar, lançou-se mão da técnica do pré-corte, usando-se para tal um papilótomo de ponta (needle-knife).

### 9.3.2 - Definição de Termos

a) Pancreatite aguda foi considerada quando houvesse dor abdominal superior, juntamente com elevação de enzimas pancreáticas superior a 4 vezes o valor máximo normal.

b) Colangite foi diagnosticada quando houvesse, juntamente com coledocolitíase, febre, calafrios ou saída de pus da via biliar durante a duodenoscopia. Colangite após a CPER foi considerada, quando houvesse o surgimento de febre de pelo menos 38°C, medida no reto, após a feitura da CPER.

c) Perfuração duodenal foi definida pela presença de ar no retroperitônio ou na cavidade peritoneal ao estudo radiológico simples de abdômen ou à tomografia computadorizada, após uma papilotomia endoscópica.

### 9.3.3 - Análise dos Prontuários

Vinte pacientes foram excluídos da análise a curto prazo, pelas razões já expostas. Duzentos e vinte e três pacientes foram analisados quanto aos seguintes fatores em estudo:

- sexo
- idade
- presença ou não de vesícula biliar no momento da internação e da alta hospitalar
- intervalo de tempo entre a colecistectomia e outras cirurgias biliares prévias, se ocorridas, e a papilotomia
- cirurgias gastrointestinais prévias (especificamente gastrectomia)
- diâmetro da via biliar à ultrassonografia, medido na altura do ducto hepático comum próximo ao hilo hepático, considerando-se como calibre normal um diâmetro interno do ducto de até 8mm (174, 191)
- parâmetros laboratoriais: hemoglobina, leucócitos totais e "provas de função hepática": fosfatase alcalina (FA), gama-glutamil-transpeptidase (Gama GT), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e bilirrubina total
- sintomas e sinais (dor, colúria, icterícia, febre)
- presença de pancreatite e/ou colangite

- presença de co-morbidades (neoplasias, cardiopatias, vasculopatias, etc . . .)
- classificando o risco do procedimento de acordo com os critérios da ASA - Associação Americana de Anestesiologistas (263, 332)
- complicações após o procedimento (pancreatite, sangramento, etc . . .)

#### 9.3.4 - Análise das Colangiografias Endoscópicas Retrógradas

As CPERs foram avaliadas quanto:

- ao sucesso do procedimento na base de intenção de tratamento, a feitura da colangiografia, realização da papilotomia e, finalmente, sucesso na extração dos cálculos
- ao número de CPER realizadas por paciente para liberar a via biliar principal de cálculos
- à presença de divertículo justa-papilar
- ao número e tamanho dos cálculos, considerando sempre o diâmetro do maior cálculo radiografado
- à dilatação e diâmetro do colédoco
- ao enchimento ou não da vesícula biliar no colecistograma retrógrado
- ao uso de métodos auxiliares para extração de cálculos (litotripsia mecânica, por exemplo).

Os clichês radiográficos disponíveis (225), dos 243 casos em que foram feitas radiografias, foram revistos pelo autor e por um radiologista experiente em colangiopancreatografias (Dr. H. Nunoo). Em caso de discordância em relação aos achados radiológicos descritos à época (n = 3), foi considerado como padrão-ouro para positividade de coledocolitíase, a descrição da extração do cálculo pelo

endoscopista. Nos 10 casos cuja colangiografia não evidenciou cálculo, houve concordância dos examinadores. Nos casos em que se não dispunha dos clichês para análise, foi considerado como correto o laudo emitido à época da feitura da CPER.

O diâmetro do colédoco à colangiografia foi medido tomando por base o diâmetro do aparelho (1,1cm), pois, sabidamente, há magnificação de 20 a 30% das imagens à radiologia.

### 9.3.5 - Seguimento

Além do seguimento obtido com os dados contidos nos prontuários hospitalares, o seguimento dos pacientes foi feito através de entrevista com o paciente (telefônica e/ou pessoal). Todas as entrevistas foram feitas a partir de 1º de julho de 1995, de modo a obter-se um seguimento mínimo de 7 anos para pacientes tratados em junho de 1988.

A entrevista obedeceu a um questionário padrão adequado à língua alemã, contendo modificações de um questionário já validado anteriormente (262) (ANEXO 1).

Em caso da não localização dos pacientes por morte, foram feitas entrevistas telefônicas com familiares próximos ao/à paciente, ou pessoas que tivessem co-habitado com o/a mesmo/a. Nos casos em que não se conseguisse contato com familiares, a entrevista foi realizada junto ao médico generalista do/a paciente. Em todos os casos, a título de controle de qualidade, os respectivos médicos generalistas dos pacientes foram entrevistados. Foi considerado como ponto final do seguimento

o dia 30.07.95, independentemente se a entrevista com o paciente tivesse sido feita após essa data.

### 9.3.6 - Entrevista

Todas as entrevistas foram feitas por dois examinadores (entre eles o autor) já treinados no uso do questionário padrão. No momento da entrevista, os entrevistadores não estavam "cegos" para o seguimento já obtido nos prontuários (se havia ocorrido ou não recidiva de sintomas biliares); entretanto, os pacientes que houvessem reinternado por recidiva de patologia biliopancreática já eram automaticamente considerados como portadores do desfecho (recidiva de doença biliopancreática). O objetivo em entrevistar esses pacientes, além de testar a aplicação do questionário, era verificar se havia ocorrido novos problemas biliares após a última internação. Ambos entrevistadores desconheciam os dados relativos aos fatores em estudo (diâmetro do colédoco, tamanho dos cálculos, etc . . .), quando da realização da entrevista.

### 9.3.7 - Desfecho

Eram considerados como portadores do desfecho "recidiva de sintomas biliares" (RSB) os pacientes que tivessem apresentado no período de seguimento as seguintes situações:

- dor de origem biliar (cólica biliar)
- coledocolitíase
- colecistite

- necessidade de colecistectomia a *posteriori*, quando não recomendada no momento da papilotomia
- estenose de papila
- colangite
- pancreatite

No questionário padrão (ANEXO 1), os pacientes eram também analisados quanto a sintomas dispépticos. Esses não foram considerados como sintomas dependentes de doenças biliares, como já amplamente demonstrado na literatura (221).

#### 9.3.8 - Aspectos Éticos

Este é considerado um estudo de risco mínimo, pois neste trabalho o paciente era entrevistado e examinado, sem ser submetido a qualquer intervenção propedêutica ou terapêutica. A comissão de ética do Hospital de Clínicas de Ludwigshafen aceitou que fosse verbal o consentimento dado pelos pacientes para entrada neste estudo.

#### 9.3.9 - Análise Estatística

A curva de sobrevida de recidiva de sintomas biliares foi feita segundo o método de Kaplan-Meier, realizando-se a curva da população estudada em geral e de populações específicas a saber: pacientes colecistectomizados e não colecistectomizados, pacientes com via biliar  $\geq 13\text{mm}$  e  $< 13\text{mm}$  à ultrassonografia; pacientes com via biliar  $\leq 10\text{mm}$ ,  $> 10$  e  $< 15\text{mm}$  e  $\geq 15\text{mm}$  à ultrassonografia.

Na comparação entre fatores prognósticos e desfecho clínico, os seguintes testes foram efetuados de acordo com a situação: teste do qui-quadrado com correção de Yates, teste exato de Fisher, teste U de Mann-Whitney, teste "log rank", risco relativo e razão de chances como estimativa do risco relativo (no caso da comparação entre técnica do pré-corte e complicações), ambas utilizando um intervalo de confiança de 95%.

Para o controle de variáveis de confusão (divertículo peri-papilar, vesícula *in situ*, diâmetro da via biliar) foi utilizada a técnica de análise multivariada de regressão de Cox ("proportional hazards regression").

Um nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) foi observado para todos procedimentos estatísticos do estudo.

Os dados foram digitados em computador com auxílio do programa EPI-Info Versão 6. Os dados foram checados para consistência e corrigidos contra os formulários originais até que não aparecessem mais erros de digitação. No tratamento estatístico dos dados, empregou-se o próprio EPI-Info Versão 6 e o programa SPSS Versão 6 (Statistical Package for the Social Sciences).

## 10 - RESULTADOS

### 10.1 - Pacientes Analisados

De 243 pacientes em que foi tentado o tratamento endoscópico da coledocolitíase, 20 foram excluídos; 2 por tratar-se de colangite esclerosante; em 8 a chegada à papila foi impossível por via endoscópica; 10 pacientes não apresentavam cálculo na colangiografia, não sendo papilotomizados e, portanto, não foram incluídos no estudo.

Em relação aos resultados tardios da papilotomia endoscópica ( de 7 a 10 anos de seguimento), foram analisados 201 pacientes, pois em 6 houve insucesso do procedimento, sendo a via biliar liberada cirurgicamente dos cálculos (portanto os resultados a longo prazo nesses 6 casos são, na realidade, resultados da coledocolitotomia cirúrgica ou da colédoco-duodenoanastomose). Em 14 casos (6,5%), o seguimento não foi conseguido. Finalmente, outros 2 casos foram excluídos da análise a longo prazo, pois estes pacientes faleceram menos de 30 dias após a primeira CPER.

### 10.2 - Características da população Estudada

Dos 223 pacientes analisados a curto prazo, 149 eram mulheres (66,81%). A média de idade do grupo foi de 67,9 anos, e a mediana de 72 anos (elastério = 38 a 97 anos).

Nos 201 pacientes analisados a longo prazo, a mediana e média de idade foi de 72 e 68,8 anos, respectivamente. Cento e quarenta (69,65%) eram do sexo

feminino; 78% desses pacientes eram idosos (idade  $\geq$  60 anos segundo a OMS). Vinte e um (9,4%) pacientes no momento da 1ª CPER já haviam sido gastrectomizados à Billroth II por úlcera péptica ou câncer de estômago. Dezenove deles foram analisados a longo prazo (9,5% de 201 pacientes).

A vesícula biliar encontrava-se *in situ* no momento da 1ª CPER e da alta hospitalar em 96 pacientes (43,04%). No grupo analisado a longo prazo, essa frequência era de 46,3% (93 pacientes) ( $p > 0,05$ ). Cinquenta e quatro (26,6%) pacientes do grupo analisado a longo prazo sofreram colecistectomia (à época somente dispunha-se do método convencional) na mesma internação em que a via biliar foi liberada de cálculos por via endoscópica-transpapilar ("tratamento combinado"). Assim, dos 201 pacientes analisados a longo prazo, outros 54 (26,6%) pacientes já eram colecistectomizados no momento da intervenção endoscópica e, portanto, apresentavam cálculo residual ou recidivante. Dez pacientes já haviam sofrido alguma operação para retirada de cálculos da via biliar principal, dos quais 3 pacientes em 2 oportunidades (4,48%).

**TABELA 1**

<b>Espectro da População Estudada a Longo Prazo em Relação a Presença de Vesícula Biliar</b>	
	<b>N</b>
Cálculos residuais/recidivantes	54
Colecistocolédocolitíase com colecistectomia na mesma internação	54
Colecistocolédocolitíase e alta hospitalar com vesícula <i>in situ</i> e com cálculos	93
<b>TOTAL</b>	<b>201</b>

### 10.3 - Estado Geral da População Estudada

Dos 223 pacientes estudados com coledocolitíase, tratados por via endoscópica, apenas 41 (18,38%) apresentavam risco cirúrgico mínimo (ASA 1) (< 60 anos, não fumantes, sem doença crônica prévia). Oitenta pacientes (35,8%) encontravam-se na segunda categoria de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA 2). Setenta e sete pacientes (34,5%) apresentavam alto índice de risco cirúrgico (ASA 3) e outros 25 (11,2%) encontravam-se na categoria 4 da ASA. O mau estado geral dos pacientes devido à idade avançada da população, com o conseqüente acompanhamento de comorbidades cardiovasculares, pulmonares e renais, foi largamente demonstrado pelo fato de 72 dos 170 pacientes (42,3%), que não apresentaram recidiva de sintomas biliares seguidos a longo prazo, já terem morrido entre 7 e 10 anos após o tratamento.

### 10.4 - Apresentação Clínica da Coledocolitíase

Duzentos pacientes (89,6%) apresentavam dor abdominal no momento do diagnóstico, 115 (51,6%) estavam clinicamente icterícos, 58 (26%) estavam febris (temperatura retal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), e 3 (1,34%) pacientes eram absolutamente assintomáticos.

Em relação às diferentes apresentações clínicas possíveis da coledocolitíase, 45 (20,17%) internaram com colangite definida clínica e endoscopicamente, 31 com pancreatite aguda biliar (13,9%), 14 (6,27%) com icterícia indolor, 98 (43,9%) com dor, mas sem icterícia, 102 (45,7%) com dor e icterícia, 6 (2,7%) apresentavam febre e alterações de "provas de função hepática" e 3 (1,34%) estavam assintomáticos, mas com "provas de função hepática" alteradas.

### 10.5 - Sensibilidade das "Provas de Função Hepática" para Detecção da Coledocolitíase

O exame laboratorial mais freqüentemente elevado foi a gama-glutamil transpeptidase (Gama GT) (normal até 30U/l) que se alterou em 92,2% dos pacientes. O de menor sensibilidade foi a transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (normal até 30U/l) que se alterou em 50,8% das oportunidades. Considerando como ponto de corte qualquer elevação do normal, inclusive a unidade, a sensibilidade das demais provas de função hepática foi de: transaminase glutâmico-pirúvica (TGP normal até 30U/l): 68%; fosfatase alcalina (normal até 220U/l): 74,7%; bilirrubinemia total (valor normal até 1,0mg%): 73,6%.

Em 13 pacientes (5,8%) todas as "provas de função hepática" estavam dentro dos limites da normalidade.

### 10.6 - Tamanho e Número dos Cálculos Coledocianos na Amostra

O grupo estudado (n = 223) apresentou uma média  $\pm$  desvio-padrão (DP) de  $3,6 \pm 3,5$  (mediana = 2; mínimo = 1, máximo = 20) cálculos por paciente.

Em relação ao tamanho dos cálculos, a média  $\pm$  DP foi de  $11,4\text{mm} \pm 7,8$  (mediana = 8mm, mínimo = 1mm, máximo = 40mm); 17,9% dos pacientes apresentavam cálculos  $\geq 2\text{cm}$  (cálculos gigantes)

### 10.7 - Curiosidades

Dos 235 pacientes encaminhados para tratamento da coledocolitíase em que foi feita a colangiografia, os seguintes achados foram observados: a) presença de divertículo peri-papilar = 66 (28%); b) coledococèle = 1 (0,4%); c) pâncreas divisum = 11 (4,7%); d) colangite esclerosante = 2 (0,85%).

### 10.8 - Resultados Imediatos (até 30 dias)

Dos 223 pacientes, a via biliar foi liberada de cálculo em 214 (95,96%). Dos 9 pacientes em que houve insucesso, 6 foram considerados falha do procedimento e encaminhados à cirurgia. Noutros 3 pacientes foi introduzida uma prótese bilio-digestiva, permanecendo os mesmos assintomáticos, apesar da presença de cálculos coledocianos. Ou seja, o tratamento foi efetivo em 217 (97,30%) dos 223 pacientes. As causas de insucesso do tratamento e encaminhamento à cirurgia estão expostas na Tabela 2.

**TABELA 2**

<b>Causas de Insucesso da Abordagem Endoscópica da Coledocolitíase</b>	
Quebra do litotriptor mecânico	2
Não canulação da via biliar em pacientes com gastrectomia à Billroth II	2
Agitação/não cooperação do paciente	1
Cálculo maior que a cesta de litotripsia mecânica	1

TABELA 3

<b>Número de CPER Empregadas em Relação ao Número de Pacientes</b>		
<b>Nº de CPER Feitas</b>	<b>Pacientes</b>	<b>%</b>
1	87	39
2	103	46,2
3	20	8,96
4	9	4,03
5	3	1,34
6	1	0,44

TABELA 4

<b>Causas de Repetição da CPER</b>		
	<b>Nº de CPER</b>	<b>%</b>
Controle	68	36,36
Tamanho dos cálculos	46	24,59
Grande número de cálculos	16	8,55
Uso de pré-corte	18	9,62
Não canulação da papila	14	7,48
Colocação de sonda nasobiliar em casos de colangite aguda	12	6,41
Não aprisionamento do cálculo na cesta de Dormia	6	3,20
Estenose de colédoco	7	3,74
	<b>187</b>	<b>99,95</b>

Foram necessárias 410 CPER para tratar 223 pacientes com coledocolitíase, média de 1,8 CPER e mediana de 2 CPER por paciente. Sessenta e oito CPER foram realizadas a título de controle, pois à época este era o procedimento rotineiro na instituição. Caso se excluíssem essas CPER, seguindo a política terapêutica atual, a média de CPER por paciente cairia para 1,53 e o número total para 342.

#### 10.9 - Freqüência de "Cálculos Difíceis" e Emprego de Técnicas Adjuvantes

Dos 217 casos em que o tratamento endoscópico foi eficaz, a via biliar foi liberada de cálculos por meios convencionais (cesta de Dormia, cateter-balão) em 178 oportunidades. Visto sob outro prisma, uma técnica adjuvante à extração convencional de cálculos de colédoco foi empregada em 39 de 223 pacientes (17,48%), incluindo as 6 falhas do procedimento.

Em 35 dos 39 pacientes, foi utilizada litotripsia mecânica intracorpórea, que foi eficaz em 32 pacientes (91,4%). O uso de substâncias químicas solubilizadoras de colesterol instiladas na via biliar através de uma sonda naso biliar (MTBE) foi concomitantemente empregado em 9 desses 35 pacientes (25,7%). Em 1 paciente foi empregado exclusivamente MTBE, sendo a terapêutica eficaz. Em 3 casos foi inserida uma prótese bilio-digestiva, deixando-se os cálculos *in situ*.

#### 10.10 - Complicações Imediatas e Mortalidade Hospitalar

Complicações ocorreram em 22 pacientes (9,8%). A mais freqüentemente descrita foi pancreatite aguda (n = 11, 4,9%). Em todos os casos, a pancreatite pós-CPER foi autolimitada, apresentando mortalidade zero. Sangramento com

manifestação clínica (hematêmese e/ou melena) foi observado em 4 oportunidades (1,8%); em duas delas houve necessidade de transfusão de sangue. Sangramento autolimitado ao momento do procedimento (sem melena) ocorreu noutros 12 pacientes. Nesses, adrenalina foi injetada em 5 pacientes logo após o término da papilotomia, ocorrendo parada da hemorragia. As demais complicações estão relacionadas na Tabela 5.

A mortalidade hospitalar da papilotomia na coledocolitíase foi de 0,89% (2 casos). Um desses casos faleceu após uma complicação do procedimento, sangramento, e a outra paciente faleceu devido a um acidente vascular cerebral 17 dias após a 1ª CPER.

**TABELA 5**

<b>Complicações Imediatas da Papilotomia Endoscópica para o Tratamento da Coledocolitíase</b>		
	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Sangramento manifesto	4	1,8
Pancreatite	11	4,9
Colangite	6	2,7
Estenose	1	0,44
Perfuração	0	0

### 10.11 - Fatores de Risco para Complicações Pós-Papilotomia Endoscópica

O único fator de risco associado a uma maior frequência de complicações foi o uso da técnica do pré-corte. Esta foi utilizada em 15 pacientes (6,72%) na CPER índice, dos quais 7 (46,7%) apresentaram alguma complicação (pancreatite em 5 casos).

A razão de chances (odds ratio) de ocorrer mais complicações nos pacientes que foram submetidos à técnica do pré-corte foi de 5,28 (intervalo de confiança = 1,56 a 17,88,  $p < 0,005$ , teste exato de Fisher). Nenhum dos fatores listados abaixo foi associado a maior frequência de complicações: não canulação da via biliar, número de CPER por paciente, tamanho e número dos cálculos, uso de técnicas adjuvantes, sexo, idade, diâmetro do colédoco, vesícula *in situ* no momento da CPER ou da alta hospitalar, presença de divertículo peri-papilar, gastrectomia à Billroth II e colangite ou pancreatite à apresentação clínica.

### 10.12 - Recidiva de Sintomas Biliares

O seguimento médio obtido foi de  $6,2 \pm 2,99$  anos (mediana = 7,1 anos; elastério de 49 dias a 10,5 anos), quando se considerando como final do seguimento a morte do paciente, a recidiva de sintomas de origem biliar ou pancreática (RSB) ou o momento da entrevista. Considerando-se os 72 pacientes que faleceram antes de julho de 1995, como tendo obtido um seguimento de 7 anos a média de seguimento sobe para 8,85 e a mediana para 8,97 anos. Trinta e um de 201 (15,42%) pacientes apresentaram RSB.

Dos 31 pacientes com RSB, 19 (61,3%) obtiveram solução terapêutica da sua doença biliar por meio endoscópico. Desses 31 casos, apenas 8 (25,8% das recidivas, 3,98% da população seguida) necessitaram ser operados. Um desses pacientes faleceu no pós-operatório. Outro paciente foi operado por colecistite aguda; entretanto colecistectomia eletiva após a "limpeza" endoscópica da via biliar foi recomendada a este paciente e o mesmo negou-se a ser operado.

A curva de sobrevida de RSB através do método de Kaplan-Meier da população como um todo encontra-se na Figura 3.

**TABELA 6**

Tempo de seguimento em anos em relação à RSB no total da amostra seguida a longo prazo (n = 201).

<b>Tempo de Seguimento (anos)</b>	<b>Nº Acumulado de Pacientes com RSB</b>	<b>%</b>
1	8	3,98
2	16	7,96
3	19	9,45
4	21	10,44
5	22	10,94
6	23	11,44
7	28	13,93
8	30	17,58*
10	31	21,7*

\* Valores reajustados conforme curva de sobrevida de Kaplan-Meier. Para os pacientes que faleceram antes de 1995, o seguimento considerado na análise acima foi de 7 anos.

### 10.13 - Fatores Prognósticos Associados à Recidiva de Sintomas Biliares

O fator mais freqüentemente associado à RSB foi o diâmetro da via biliar pré-papilotomia medido através da ultrassonografia. A mediana do diâmetro da VBP entre os pacientes que recidivaram foi de 13mm (média 12,96, elastério de 6 a 27mm), ante 10mm (média 10,78, elastério de 5 a 30mm) dos que não recidivaram ( $p < 0,02$ , teste U de Mann-Whitney,  $p < 0,01$  teste log rank).

Quando considerado como ponto de corte um diâmetro da VBP de 13mm (percentil 75 da amostra e quase o dobro do limite superior da normalidade), 25% dos pacientes com  $VBP \geq 13\text{mm}$  recidivaram, contra 10,9% (15 de 122) nos com  $VBP < 13\text{mm}$ . O risco relativo de RSB para os pacientes com  $VBP \geq 13\text{mm}$  foi de 2,28 (CI=1,21 - 4,33) ( $p < 0,02$ , teste do qui-quadrado com correção de Yates,  $p < 0,001$  teste log rank).

Após análise multivariada de Cox, controlando para vesícula *in situ* e presença de divertículo peri-papilar, tanto um diâmetro da VBP  $\geq 13\text{mm}$  permaneceu estatisticamente significativa como a comparação entre os com  $VBP \geq 15\text{mm}$  e  $\leq 10\text{mm}$ . O risco relativo mais intervalo de confiança de RSB nos pacientes com  $VBP \geq 15\text{mm}$  em relação aos com VBP fina ( $\leq 10\text{mm}$ ) foi de 2,63 (1,13 - 6,13) ( $p < 0,03$ , regressão multivariada de Cox). Doze de 29 (29,3%) pacientes com diâmetro da VBP maior que 15mm recidivaram contra 10,7% (11/103) dos com  $VBP \leq 10\text{mm}$ .

As figuras 4 e 5 mostram a evolução das RSB em diferentes grupos de acordo com o tamanho do colédoco.

Quando analisamos a presença ou não de vesícula biliar no momento da alta hospitalar em relação ao tempo de seguimento, verifica-se que dos casos com vesícula *in situ* 19 de 93 (20,4%) recidivaram, em comparação a 11,1% (12 de 108) dos já colecistectomizados ( $p < 0,02$ , teste log rank).

Em análise multivariada por regressão de Cox, o risco relativo com intervalo de confiança de ocorrer RSB nos pacientes com vesícula *in situ* foi de 2,18 (1,04 - 4,59) ( $p < 0,05$ ). A curva de Kaplan-Meier em relação à RSB nestas duas populações encontra-se na figura 6.

O enchimento com contraste radiológico da vesícula biliar (colecistograma retrógrado) não se mostrou associado a maior ou menor RSB, mesmo quando apenas analisados os pacientes com vesícula *in situ*. Dos 68 pacientes com colecistograma retrógrado negativo, (15 (22%) apresentaram RSB, enquanto que 4 (16%), de 25 pacientes com colecistograma retrógrado positivo apresentaram recidiva ( $p > 0,05$ , teste exato de Fisher).

O achado de um divertículo peri-papilar também não foi associado a uma maior RSB. Dos pacientes com divertículo peri-papilar 22,8% (13 de 57) recidivaram ante 12,5% (18 de 144) dos pacientes sem divertículo ( $p > 0,05$ , teste do qui-quadrado com correção Yates).

A apresentação clínica inicial com colangite, pancreatite ou icterícia não influenciou na RSB, embora os pacientes com pancreatite aguda tenham mostrado tendência a recidivar menos: 2 de 28 (7,1%) recidivaram, ante 29 de 173 (16%) dos sem pancreatite ( $p > 0,05$ , teste exato de Fisher).

## 11. DISCUSSÃO

### 11.1 - Resultados Imediatos da Endoscopia na "Limpeza" da Via Biliar Principal

Ao comemorar os 10 anos da papilotomia endoscópica, Riemann, Demling e Cotton anunciavam que a endoscopia era capaz de limpar a via biliar de cálculos em 85 a 90% das oportunidades (58, 254). Com a introdução de técnicas adjuvantes à retirada convencional dos cálculos (com balão ou cesta de Dormia), certamente, o sucesso do procedimento passou a superar 95%. Isto já é percebido nesta série, quando a retirada de cálculos foi conseguida em 96% dos pacientes. O advento da litotripsia mecânica, executada pela primeira vez, por Riemann, tornou possível a retirada transpapilar de cálculos maiores que o óstio da papilotomia, os chamados cálculos gigantes ( $\geq 2\text{cm}$ ) (79, 259).

Hintze e cols. relatam sucesso na retirada de cálculos em 98,4% dos pacientes de uma série de 704 casos, apenas com o uso de litotripsia mecânica como método adjuvante. Estes autores concluem que outros métodos adjuvantes como litotripsia eletro-hidráulica via colangioscópica, litotripsia extracorpórea por ondas de choque, litotripsia à laser não apresentariam uma relação adequada de custo e benefício para a imensa maioria dos serviços, pois seriam utilizadas muito poucas vezes (124). Nesse estudo, a litotripsia mecânica foi efetiva em 91,7% (77 de 84) das vezes em que foi empregada. Chung relata sucesso de 81% para a litotripsia mecânica de cálculos difíceis (52). Num estudo multicêntrico americano, empregou-se litotripsia mecânica em 116 de 1224 pacientes com coledocolitíase (9,47% da amostra). Em 99 desses 116 (85,3%) casos a litotripsia mecânica obteve sucesso (285). O grupo de Soehendra relata o emprego de técnicas adjuvantes em 14% dos pacientes tratados,

utilizando a litotripsia mecânica em 33 de 108 pacientes com cálculos difíceis, obtendo 100% de sucesso nos 33 casos (23).

Os fatores que limitam o sucesso da litotripsia mecânica são: o tamanho do cálculo (o mesmo tem de ser menor que a cesta de litotripsia para poder ser capturado); a localização do cálculo (na árvore biliar intra-hepática, onde o acesso com a cesta é quase impossível); a firmeza do cálculo, pois o mesmo pode ser mais "duro" que a força proporcionada pelo litotriptor e quebrar a cesta; além de limitações anatômicas como um cálculo firmemente impactado numa estenose de via biliar. Nesses casos, a litotripsia extracorpórea por ondas de choque oferece uma ótima alternativa com uma baixíssima morbidade (3, 5, 336, 337). Cremos que o sucesso da litotripsia mecânica obtido (85%) no estudo multicêntrico americano reflita mais o real valor desse procedimento que os 100% de sucesso descrito por Binmoeller e Sohendra, pois nessa série de casos em somente 33 de 108 pacientes a litotripsia mecânica foi tentada. Certamente, trata-se de um viés ("bias") de seleção, pois os casos mais apropriados para responder ao tratamento foram separados para serem submetidos à litotripsia mecânica (23, 285).

O fato de termos encontrado cálculos gigantes em 17,9% de nossos pacientes, seguramente reflete um viés de referência pois os pacientes com cálculos gigantes certamente não perfazem nem 5% da população com coledocolitíase. O alto índice de cálculos difíceis vistos nessa série, como na série do grupo de Hamburgo, reflete o fato de ambos serviços serem centros de referência regionais. Principalmente no caso de nosso estudo, o viés talvez seja ainda mais forte, pois o mesmo reflete a experiência obtida entre 1985 e 1988, logo após, portanto, a criação da litotripsia mecânica pelo então grupo de Erlangen (23, 260).

Devido à disponibilidade limitada e o custo extraordinário dos equipamentos (litotriptor a laser, colangioscópio, litotriptor eletro-hidráulico, ESWL) utilizados para destruir cálculos coledocianos difíceis, a inserção endoscópica de próteses bilio-digestivas tem sido defendida por vários grupos (70, 237, 300). Seu uso, é válido principalmente em países de 3º Mundo, como o nosso. Embora o uso de próteses bilio-digestivas seja um método consagrado em drenar momentaneamente a via biliar para uma solução endoscópica ou cirúrgica ulterior, seu uso a longo prazo é contestado por alguns grupos (19, 39, 290) A prevalência de recidiva de sintomas biliares após seguimentos entre 1 e 3 anos varia de 0 a 40% (19, 70).

O grupo de Amsterdam tratou 58 pacientes considerados inaptos para serem operados e os seguiu por uma mediana de 3 anos. Durante o seguimento, 23 (40%) pacientes apresentaram complicações de origem biliar, 35 faleceram de causas não-biliares e 9, como resultado direto de infecção biliar. Ou seja, a mortalidade relacionada ao procedimento foi de 16% a longo prazo, embora em 30 dias a mortalidade fosse inferior a 1% (19).

Num estudo prospectivo, Johnson e cols. trataram 22 pacientes com cálculos difíceis "não-extraíveis" de colédoco por meio de próteses bilio-digestivas, dos quais 10 receberam ácido ursodesoxicólico, 600mg *die*, e 12 serviram como controles. Após 9 meses de seguimento, 41 dos 42 cálculos dos pacientes que receberam ácido ursodesoxicólico foram removidos naturalmente ou por via endoscópica, sendo a via biliar completamente liberada de cálculos em 9 dos 10 pacientes. No grupo que não recebera a medicação, em nenhum paciente foi conseguida liberação da via biliar liberada de cálculos e 34 dos 40 cálculos permaneciam *in situ* ( $p < 0,01$ ) (137).

Embora não possamos tecer conclusões sobre nossos dados, pois apenas 3 pacientes dessa série foram tratados por meio de próteses biliares, cremos que o uso de próteses e ácido ursodeoxicólico é uma ótima alternativa em pacientes de idade avançada, com comorbidades graves e em geral, aqueles com expectativa de vida inferior a 2 anos. Nesses casos a cirurgia biliar apresenta uma mortalidade quase proibitiva (37, 137, 233).

Na série analisada pelo grupo de Amsterdam (19), na qual nenhum pacientes recebeu medicação adicional, o risco de desenvolvimento de alguma complicação dependeu basicamente da expectativa de vida do paciente. Complicações de origem biliar ocorreram em 16% dos pacientes que sobreviveram 1 ano e em 50% daqueles que sobreviveram 4 anos.

Caso falte ao paciente condições econômicas para comprar medicação (ácido ursodesoxicólico), o endoscopista deve ter em mente que próteses biliares, com o tempo, inevitavelmente obstruem e que a permeabilidade de uma prótese depende da sobrevida do paciente como por nós já largamente demonstrado no tratamento das obstruções malignas da via biliar por meio de endopróteses bilio-digestivas (222, 224, 225).

Outros autores entendem que a permeabilidade das próteses biliares não é questão relevante para o sucesso do tratamento, já que as próteses propiciam o fluxo biliar por separar os cálculos ou por prevenirem sua impactação distal (70). Esses mesmos autores crêem que a inserção de próteses mais calibrosas ( $\geq 10$  French de diâmetro) não oferece vantagens sobre as próteses de 7 French, que podem ser inseridas na via biliar através de um duodenoscópio convencional. Entretanto, o fato de 40% dos 58 pacientes acompanhados por Bergman e cols., ter apresentado

sintomas de obstrução do fluxo biliar (colangite, icterícia, abscessos de fígado, ...) contesta, ao menos parcialmente, a tese desses autores ingleses. (19, 70).

Todos os demais métodos adjuvantes no tratamento de cálculos difíceis parecem ter eficácia similar, dependendo sobremaneira da experiência local. Num estudo randomizado controlado, o grupo de Ludwigshafen concluiu que a litotripsia intracorpórea eletro-hidráulica era tão eficaz quanto a extracorpórea no manejo de cálculos difíceis (4). O uso de litotripsia por laser adiciona outro elemento terapêutico, quando da falha dos métodos acima (134). Em estudo prospectivo, randomizado, comparando laser e litotripsia extra-corpórea, ambos mostraram-se igualmente eficazes (cit em 134). Portanto, hoje, através de técnicas adjuvantes é possível resolver endoscopicamente, praticamente, 100% dos casos de cálculos em pacientes, cujo acesso à papila é factível. Essas técnicas não adicionam morbidade à terapia endoscópica convencional, pois as complicações decorrem da papilotomia em si. Colangite é uma complicação freqüente após uma manipulação mal sucedida da via biliar e a mesma deve ser prevenida através da inserção de uma sonda nasobiliar, para que numa sessão ulterior haja o tratamento definitivo dos cálculos (39).

Vários outros fatores determinam o sucesso do tratamento endoscópico relatados nas diferentes séries da literatura. Endoscopistas que declinam em realizar CPER em pacientes gastrectomizados à Billroth II, poderão apresentar uma taxa de sucesso (aparentemente) mais alta que endoscopistas que, ambiciosamente, procuram abordar a via biliar nesses casos. Os dados publicados só podem ser interpretados, quando o espectro de pacientes abordados no estudo seja claramente descrito.

Outro ponto importante é o que o estudo considera sucesso. Alguns estudos relatam como sucesso o fato da papilotomia ter sido executada. O correto seria computar como sucesso apenas os pacientes cujos cálculos tenham sido extraídos (58). Outros autores excluem de sua casuística os pacientes em que a CPER foi feita; constataram-se os cálculos, entretanto a tentativa de extração transpapilar não foi executada, pois os cálculos foram julgados serem grandes demais para a extração transpapilar. O sucesso desses endoscopistas tenderá aparentemente a aumentar, caso esses pacientes sejam selecionados para a cirurgia ou enviados para outro serviço de endoscopia biliar. O sucesso da extração endoscópica de cálculos depende do sucesso da colangiografia, da papilotomia e, finalmente, da própria extração de cálculos.

A destreza pessoal associada a equipamento adequado também determina o sucesso do procedimento. Seguramente, endoscopistas mais experientes ou mais hábeis, obterão melhores resultados que os neófitos e/ou menos hábeis (58, 64).

Grande controvérsia surgiu a respeito do valor do tratamento endoscópico da coledocolitíase após uma publicação de um importante grupo de Manchester. (154). Este estudo é o maior já relatado por um grupo de cirurgiões-endoscopistas e refere-se ao período pré-litotripsia mecânica. Como em nosso estudo, foram necessárias 1,9 CPER por paciente para obter-se limpeza da via biliar principal. A colangiografia (o primeiro estágio da extração endoscópica) não foi conseguida em 36 de 602 (6%) dos pacientes. Entretanto, quando a papila foi vista, a colangiografia não foi executada em apenas 2,75% dos pacientes. Em 20 desses 36 insucessos, a chegada do endoscópio ao duodeno fora impossível por razões anatômicas (gastrectomia B-II, por exemplo). Considerar insucesso do procedimento nesses casos, é o mesmo que considerar insucesso da técnica cirúrgica quando uma cirurgia de via biliar não

for realizada pela ausência de um anestesista. Anestesia geral é considerada condição *sine qua non* para a cirurgia. Da mesma maneira, atingir a papila com o duodenoscópio é condição *sine qua non* para a CPER.

A papilotomia foi conseguida em 551 pacientes, 91,5% do total da amostra, mas em 99% daqueles pacientes em que a técnica foi tentada. Em 12 (2,15%) dos 566 pacientes em que foi realizada colangiografia, os cálculos foram julgados grandes demais para a extração endoscópica. Situação essa que não ocorreria nos dias de hoje após a proliferação de técnicas adjuvantes à extração convencional de cálculos. No geral, a via biliar foi "limpa" em 89% dos pacientes papilotomizados, mas apenas 81,5% do total da amostra.

Seguramente, essa é uma das mais baixas "performances" da papilotomia endoscópica já publicada até então (34). Entretanto essa estatística merece ser respeitada, pois ela reflete intenção de tratamento. A mortalidade cirúrgica da papilotomia foi de 2,2% e a relacionada ao procedimento de 1,2%. Três outros fatos merecem ser detectados nessa série: **a)** a mediana de idade dos pacientes tratados (76 anos), **b)** 63,5% dos 602 pacientes apresentavam cálculo residual ou recidivante, e **c)** a melhora da "performance" (estatisticamente significativa) dos examinadores com o passar do tempo.

Duas séries que refletem centros de excelência em endoscopia biliopancreática, principalmente porque esses serviços concentram casos mais difíceis, talvez expressem a realidade atual do potencial que a extração transpapilar de cálculos atingiu. Entre 1989 e 1992 o grupo de Hamburgo tratou 791 pacientes com coledocolitíase, dos quais 108 com cálculos difíceis. No total, em 99,2% dos

casos a via biliar foi limpa endoscopicamente, mas em 95% dos casos de cálculos difíceis (23).

Entre 1985 e 1991, o grupo de Ludwigshafen tratou 876 pacientes com coledocolitíase, entre eles, todos os pacientes do presente estudo. Nos casos em que o duodeno fora atingido endoscopicamente, o sucesso na remoção dos cálculos foi de 98,6%, sendo a cirurgia recomendada em 8 dos 12 casos de insucesso do tratamento. Em quatro pacientes foi inserida uma prótese bilio-digestiva, deixando-se os cálculos *in situ* (256).

A maioria das complicações graves (perfuração, sangramento), que ocorrem imediatamente após o tratamento endoscópico de cálculos na via biliar principal, resulta da papilotomia *per se*. Além disso, alguns autores temem os efeitos a longo prazo da ablação do esfíncter de Oddi, principalmente em populações mais jovens, como as que hoje são submetidas à CEL (66, 179).

Assim sendo, endoscopistas irlandeses reintroduziram a dilatação papilar por balão, também denominada papiloplastia endoscópica (179). Embora anunciada pelos autores como um novo método, já em 1983, Staritz e cols., descreviam o emprego desta técnica em mais de 15 pacientes (307).

A técnica consiste na canulação seletiva da via biliar com um cateter de colangiografia mais calibroso, pelo qual é introduzido um fio-guia. Após a inserção do fio-guia dentro da via biliar, retira-se o catéter de CPER e introduz-se pelo trajeto do fio-guia um cateter-balão mais resistente. Quando o balão está na altura do esfíncter, infla-se o mesmo até que atinja um diâmetro de 1cm por 2 períodos

consecutivos de 1 minuto. Realizada a dilatação papilar, cestas e o próprio balão são introduzidos na via biliar no intuito de trazer os cálculos para o duodeno (179).

A principal vantagem do método seria a preservação do esfíncter de Oddi e a ausência de possibilidade de hemorragia ou perfuração. Apesar de já ter sido executada em 100 casos por esse mesmo grupo em Dublin, seus resultados têm sido recebidos com ceticismo por outros autores (20, 26, 180).

MacMathuma e cols. (179) relatam, em sua publicação inicial, sucesso em 22 de 32 casos (68%), e 82% de sucesso sobre 100 pacientes (180). Entretanto esses autores excluíram da análise os pacientes que apresentassem cálculos  $\geq 2$ cm, i.e. todos esses 100 casos eram de pacientes com cálculos  $< 2$ cm. Após 1,3 ano de seguimento apenas 2% dos pacientes referiam recidiva de sintomas de origem biliar.

Em pacientes com vesícula *in situ*, esse método não nos parece o mais adequado, pois caso outros cálculos vesiculares migrem para o colédoco, estes poderiam passar facilmente para o duodeno através do orifício da papilotomia. O mesmo não ocorre em relação à feitura de uma dilatação esfíncteriana com balão. Além disso é dubitável que esse método tenha um papel em pacientes mais idosos com ductos dilatados ou naqueles pacientes com fibrose do óstio papilar.

A recidiva de cálculos certamente seria grande nessas últimas três situações, pois após a própria papilotomia o risco relativo por nós encontrado para recidiva de problemas biliares em pacientes com ductos dilatados foi de 2,24 (CI = 1,21 - 4,33). O emprego dessa "nova" técnica nos parece oportuna em pacientes com menos de 45 anos, sem ducto biliar dilatado, ou com cálculos assintomáticos de colédoco como os hoje vistos nos pacientes submetidos à CEL. Talvez, a dilatação papilar por balão

seja o método endoscópico que venha realmente tornar a terapia combinada (CEL + extração endoscópica) a maneira mais segura de se tratar a coledococolecistolitíase. Certamente não será o modo mais eficaz de se limpar a via biliar nesses pacientes, mas sempre restará a possibilidade de "conversão" para papilotomia durante a CPER.

## 11.2 - *Complicações Imediatas da Papilotomia Endoscópica no Tratamento da Coledocolitíase*

### 11.2.1 - *Aspectos Gerais*

Apesar da sua relativa segurança (em comparação à cirurgia) e seu inegável papel em várias circunstâncias clínicas, a papilotomia endoscópica é o procedimento mais perigoso realizado por um endoscopista (68).

A complicação imediata mais freqüentemente observada no presente estudo de 223 casos foi pancreatite aguda (4,9% dos pacientes), seguida de sangramento digestivo (1,8%). No total, 22 (9,8%) complicações imediatas ocorreram (Tabela 5, Capítulo 10).

Um dos problemas em abordar a freqüência de complicações por papilotomia é a definição destas complicações. Por exemplo, qual a quantidade de sangramento necessário para este ser considerado uma complicação ? Quando desconforto abdominal e hiperamilasemia são considerados como diagnóstico de pancreatite ? Outra questão a ser abordada é que em muitas séries não há relato de complicações imediatas, como sangramento ou sépsis após o paciente ter tido alta hospitalar. Séries com coleta de dados exclusivamente de maneira retrospectiva ou inquéritos

multicêntricos são os mais propensos a subdimensionar as complicações do procedimento (93).

Nos estudos publicados, complicações importantes (morbidade) ocorrem em 1,97 a 13% das vezes (12, 28, 68, 154, 164, 166, 203, 256, 267, 329 ).

Esse índice de complicações varia de estudo a estudo por inúmeras causas. A feita de papilotomia em pacientes com colangite aguda ou pancreatite deveria apresentar maior morbimortalidade que na situação eletiva, embora não tenhamos observado essa relação, pois apenas 2 de 223 pacientes faleceram (28, 45, 151). O estado geral de saúde também poderia influenciar a morbimortalidade. Assim, séries de pacientes em mau estado geral deveriam ter piores resultados. A idade por si só não influi no índice de complicações que é idade-independente (251), mas as doenças que dela advêm, certamente contribuem para uma maior mortalidade em 30 dias nessa população. Doenças cardíaco-pulmonares, vasculares, renais, hepatopatias e outros fatores de risco que contribuem para o estado geral do paciente influenciam sobremaneira o prognóstico nas cirurgias biliares, mas os endoscopistas raramente relatam detalhes sobre esses fatores (211). Até porque, principalmente, nas séries mais antigas, uma grande parcela da população tratada era exclusivamente idosa e/ou apresentava graves problemas de saúde e foi isto que justamente motivara a indicação de papilotomia. Exemplo disso, é que em estudos que relatam a mortalidade em 30 dias do procedimento (mortalidade cirúrgica), as complicações de papilotomia não chegam a ser responsáveis por metade das mortes (28, 45, 211). Assim a mortalidade geral da papilotomia, mas não a relacionada ao procedimento, depende de quão doente está o paciente submetido à intervenção endoscópica. Mortalidades de até 11,3% já foram publicadas e são perfeitamente aceitáveis, já que nas mesmas condições, a outra opção terapêutica (cirurgia) carrega consigo uma

mortalidade ainda maior (74, 151). Em nosso estudo, 45,70% (102 de 223) da população estudada apresentava alto índice de risco cirúrgico (ASA 3, ASA 4), dos quais 25 (11,2%) encaixavam-se na categoria de 4 da Sociedade Americana de Anestesiologistas. Isto por si só, demonstra o quão comprometedor era o estado geral da população por nós estudada. Há também séries de casos que relatam mortalidades extremamente baixas em pacientes idosos, mas essas parecem ser exceção e a indicação de papilotomia em muitos desses pacientes não era coledocolitíase. Riemann relata 0,16% de mortalidade relacionada ao procedimento em 1875 papilotomias (251). Siegel refere 2 mortes em 1272 papilotomias (0,15%) (291).

Num estudo americano, prospectivo, multicêntrico envolvendo 1921 pacientes em que somente foram incluídas papilotomias para o tratamento da coledocolitíase, a mortalidade foi de 0,2% e de 5,6%, a morbidade. Dessas, apenas 0,6% foram consideradas graves (> 10 dias de hospitalização) (67).

Outro fator que influi na morbimortalidade de uma papilotomia é a indicação do procedimento, ou seja, a patologia de base. Papilotomias pequenas para auxiliar a inserção de endopróteses biliodigestivas são menos perigosas do que as feitas para a retirada de cálculos (222, 224, 251). Papilotomias feitas para o tratamento da discinesia biliar (disfunção do esfíncter de Oddi) parecem carregar consigo um maior índice de perfuração e pancreatite (51) devido ao fato de não ocorrer dilatação ductal. Embora seja esse fato um quase consenso na literatura, outro grupo encontrou resultados exatamente opostos (342). Esses autores relatam que pacientes com ductos dilatados (> 0,8cm) têm 10 vezes mais chance de desenvolver sangramento, embora a chance de perfuração permaneça igual. Na experiência de muitos grupos americanos, disfunção do esfíncter de Oddi é responsável por 25%

das indicações de papilotomia (51, 334), número que nos parece exagerado. Sangramento ocorre 2 a 3 vezes mais frequentemente caso a papilotomia tenha sido feita por tumor de papila (68).

A anatomia da região peri-ampolar influencia sobremaneira o índice de complicações. Papilas pequenas proporcionam incisões pequenas, aumentando a chance de colangite pela não retirada de cálculos. Divertículos peri-papilares também podem influenciar no risco de complicações, embora esta afirmação seja negada por muitos autores (286, 330). Talvez a razão disso resida no fato desses pacientes serem encaminhados a peritos em centros de referência regionais, já que a canulação com o papilótomo nesses casos é tecnicamente bem mais difícil. Um fator relacionado muitas vezes é a inserção do ducto biliar na ampola, que dificulta ou torna impossível a canulação. Outras tantas vezes essa não-canulação seletiva da via biliar com o papilótomo depende da inabilidade do endoscopista. O uso da técnica do pré-corte, ou seja, cortar a papila com um papilótomo de ponta ou com o próprio papilótomo de pré-corte sem saber-se o quê se está incisando parece aumentar o risco de complicações. A manobra visa abrir o teto da papila para expor a abertura do colédoco (284). É consenso na literatura que o livre acesso à via biliar deve ser atingido em, pelo menos, 90% dos casos (284, 293). Na série por nós analisada, pré-corte foi necessário para abordar a via biliar na CPER índice em 15 de 223 (6,7%) pacientes. O uso do pré-corte acompanhou-se de alguma complicação em 46,7% das oportunidades. Ou seja, a razão de chances de desenvolvimento de alguma complicação nos pacientes que foram submetidos à técnica foi de 5,28 ( $p < 0,005$ , teste exato de Fisher). A frequência de complicações, principalmente pancreatite, parece dobrar nos pacientes que sofrem papilotomia de pré-corte (98, 284, 326). Mas esse dado não é corroborado por outras séries (36, 129, 265), que mostram taxas de complicações similares na comparação da técnica do pré-corte com a

papilotomia padrão. A necessidade do uso dessa técnica (um auxílio quando o endoscopista não canula a via biliar) varia na literatura internacional de 2,2 a 35% (205, 284, 326). No nosso meio, Ritter dos Santos relata a necessidade do uso dessa técnica em 63 de 225 (28%) pacientes examinados (147).

A canulação da via biliar nem sempre é possível para o mais competente dos endoscopistas. Em alguns pacientes, talvez a única opção diagnóstica ou terapêutica, após o insucesso em uma colangiografia, seja a laparotomia. Nesse ponto o endoscopista deve medir os riscos da cirurgia, os riscos do corte não direcionado da papila (pré-corte) e as chances de o paciente ter uma patologia biliar tratável endoscopicamente (333). Mesmo os que postulam o uso de pré-corte (247) admitem que a técnica apresenta mais riscos, mas esses não são proibitivos. Séries que anunciam dados refletindo baixas complicações com o uso de pré-corte emanam de centros de referência com um índice anual altíssimo de CPER - 4 a 10 exames por dia (129). Esses mesmos dados não podem, e não devem ser extrapolados para a prática diária de endoscopistas que realizam 1 a 2 CPER semanais. O maior índice de pré-corte encontrado por nós, após revisão bibliográfica computadorizada de artigos indexados nas línguas alemã, francesa, inglesa, portuguesa e espanhola foi de 35% (106). Esse grupo americano relata o uso de pré-corte em 39 de 110 papilotomias. Este alto índice de não-canulação de via biliar (35%) através de métodos convencionais provavelmente reflete a pouca experiência, despreparo ou pouco treinamento desses autores. No nosso ver, os maiores prejudicados são os pacientes, quando endoscopistas despreparados, sem a menor autocrítica, aceitam afirmações que o pré-corte é uma técnica segura e pode ser realizada com igual segurança por qualquer endoscopista. O pré-corte não deve ser substitutivo da boa técnica, da persistência e do conhecimento das variações anatômicas ampolares. Um endoscopista biliar competente e preparado não deve lançar mão do uso de pré-corte

em mais de 10% das vezes, pois afinal, a papila deve ser canulada em, pelo menos, 90% das vezes quando se atinge proficiência no método (60, 284).

Outro fator que pode determinar o índice de complicações é a destreza do endoscopista biliar. Entretanto este fator não é fácil de ser documentado por várias razões. A primeira delas é que endoscopistas inexperientes, ou aqueles com maus resultados, raramente os publicam. Outro dado importante é o espectro de pacientes encaminhados aos centros de tratamento terciários. Nesses locais há uma maior proporção de pacientes gravemente doentes, exames mais difíceis e o encaminhamento de casos onde houve insucesso noutros centros.

Num estudo multicêntrico americano, encontrou-se que os riscos da papilotomia não são significativamente maiores quando o procedimento é feito por não-"experts" (67). Por outro lado, há evidências irrefutáveis provindas de hospitais universitários que o índice de complicações decresce com a maior experiência. Liguory refere 8,7% de complicações nas primeiras 1000 papilotomias contra 5,2% nas últimas 347 (68). Lambert relata 13% nas primeiras 597 e 7,8% nas últimas 599 (154). Escourrou, em Toulouse, refere 7% de complicações nas primeiras 400 papilotomias e 5% nas últimas 300 (88). Autores escandinavos relatam complicações em 7 (com 3 mortes) de suas primeiras 11 papilotomias, mas 8 nas 90 seguintes, com apenas 1 óbito (68). Além disso, vários grupos demonstraram que a frequência de complicações, pelo menos triplica quando o endoscopista não consegue "limpar" a via biliar (68, 73, 151, 251). Endoscopistas menos aptos extraem menos cálculos que os mais aptos.

A Colangiografia diagnóstica e terapêutica é o procedimento mais perigoso feito por um gastroenterologista. Por isso é surpreendente que pouca atenção tenha

sido dada à maneira como os endoscopistas começam a realizar CPER. O treinamento adequado em centros de referência comprovadamente habilita melhor a endoscopistas biliares que o autodidatismo, observando-se maior sucesso e menos complicações, mesmo após o autodidata ter adquirido "experiência" (13, 138).

### 11.2.2 - Complicações: Sangramento

O sangramento disputa com a pancreatite como a mais freqüente complicação de uma papilotomia (68). A freqüência de sangramento pode variar entre 0,65 e 4,5% de acordo com a definição do mesmo (28). O grupo de Liguory relata freqüência de sangramento importante (com melena/hematêmese, queda em 2 pontos da hemoglobina sérica) em 0,65% de 2444 pacientes. Desses sangramentos, a hemorragia foi imediata após a papilotomia em somente 5 dos 16 casos (30). Nas primeiras 1000 papilotomias do hospital Middlesex houve 39 sangramentos, dos quais em apenas 6 (0,6%) houve transfusão de sangue e 1 paciente necessitou ser operado (0,1%) (329). Embora a freqüência de sangramento relatada na literatura classicamente seja de 2%, apenas em torno de 0,6% do total de casos é necessário tratamento, tratando-se, na maioria das vezes, de um sangramento de pequena monta e autolimitado. Na série por nós analisada, sangramento manifesto ocorreu em 1,8% dos pacientes, dos quais 2 (0,9%) necessitaram de transfusão de sangue. Num desses casos, o sangramento contribuiu decisivamente para a morte da paciente.

A possibilidade de sangramento tem sido considerada por alguns autores como mais freqüente após papilotomias amplas, como as por nós apreogadas. (28, 342). Esses autores de Manchester baseiam-se num estudo retrospectivo, no qual houve mais complicações em pacientes com cálculo e ducto dilatado do que naqueles sem cálculo e ducto de calibre normal. Além desse achado opor-se ao

apregoado pela maioria dos grupos (51, 68), esses autores chegaram a essa conclusão porque supuseram que pacientes com ducto dilatado tinham cálculos maiores que os com ducto "fino", e portanto, teriam necessitado de uma papilotomia mais ampla. No estudo não há registro nem do tamanho da incisão, nem do tamanho dos cálculos (342). Outros autores presumiram maior risco de sangramento em papilotomias amplas, pois observaram um aumento substancial de sangramentos durante uma segunda sessão para ampliação da papilotomia (107). Esse aumento observado no risco de sangramento não necessariamente deriva da extensão da incisão, pois pode resultar da proliferação vascular que ocorre em consequência da formação de um tecido de regeneração, para cicatrizar a ferida incisional. Esse achado não foi corroborado por outros (186).

Na realidade, os fatores que mais determinam o risco de sangramento são o tipo de corrente de energia elétrica utilizada (corrente de corte sangra mais), velocidade do corte (quanto mais rápido o corte, maior o risco de sangramento), e, fundamentalmente, a anatomia vascular da região. A passagem de vasos mais calibrosos pela papila é fator de suma importância (312), que pode ser detectada através do uso de doppler durante a endoscopia (28, 68). Em pacientes com hipertensão porta, ou em uso de aspirina ou com tumor de papila há um risco bem estabelecido de maior probabilidade de sangramento (68).

### 11.2.3 - Complicações: Pancreatite

Pancreatite aguda é a complicação mais freqüente após uma papilotomia endoscópica (65, 67, 287). Na série por nós analisada, pancreatite definida por hiperamilasemia e dor abdominal ocorreu em 11 de 223 pacientes (4,9%), sendo a mais freqüente complicação observada pós-papilotomia. Uma freqüência entre 0 e

40% é relatada na literatura médica (287). Essa variabilidade de resultados reflete acima de tudo a variabilidade das definições de pancreatite usada nos estudos. Hiperamilasemia pós-CPER é extremamente freqüente e deve-se principalmente, à amilase salivar decorrente do procedimento endoscópico em si e não à canulação do ducto de Wirsung (92, 188).

Pancreatite após CPER deve ser definida como hiperamilasemia/hiperlipasemia e dor forte após a realização do procedimento. Seguindo essa definição, Cotton descreve uma freqüência de pancreatite de 3,7% em 3001 CPER. Na experiência do Serviço chefiado pelo referido autor, pancreatite aguda foi responsável por 71% das complicações de CPER (67). Números similares são relatados por Geenen: 3,3% em 1250 papilotomias, Vennes: 3,1% em 1829 casos tratados (68). Baseado num questionário entregue a vários endoscopistas biliares no Congresso Mundial de Gastroenterologia em São Paulo, em 1986, Sahel encontrou uma freqüência de 1,37% em 18.422 pacientes papilotomizados com sucesso (267). Em geral, nas séries européias a freqüência de pancreatite pós-papilotomia é menor que nas americanas. Liguory relata 41(1,4%) casos de pancreatite em 2881 papilotomias, Safrany 48(1,3%) em 3618 pacientes, Riemann 9 (0,48%) em 1875 papilotomias (68, 256). Numa compilação da literatura feita por Cotton (5), entre 11439 papilotomias, pancreatite se desenvolveu em 236 pacientes, e morte adveio em 24. Isto é, a mortalidade da pancreatite por papilotomia é similar àquela da pancreatite biliar, ocorrendo uma maior proporção de casos com pancreatite leve ou, em outras palavras, um menor número de pacientes com pancreatite moderada (287).

Durante uma CPER, o pâncreas está sujeito a diversos tipos de dano: mecânico, químico, infeccioso, enzimático, hidrostático, alérgico e, no caso de

feitura de uma papilotomia, de dano por lesões térmicas. Esses fatores podem agir em conjunto ou independentemente na indução de uma pancreatite pós-CPER.

O aumento de pressão hidrostática resultante de múltiplas injeções de contraste no sistema ductal pancreático é, sem dúvida, o fator causador mais freqüentemente responsável pela gênese da pancreatite pós-CPER (289). Múltiplas injeções de contraste no pâncreas ocorrem quando há dificuldade de canular a via biliar. Achados radiológicos associados à situação anterior são a acinarização da glândula e efeito nefrográfico, ambos altamente correlacionados à pancreatite pós-CPER (68, 92, 287). Dano mecânico ao orifício do ducto de Wirsung pode ser consequência de edema de papila por injeção de contraste na submucosa ou espasmo do esfíncter de Oddi com consequente restrição ao fluxo de secreção pancreático ao duodeno.

Não há evidência de que microorganismos introduzidos durante uma CPER possam causar pancreatite. Entretanto, infecção de pseudo-cisto de pâncreas ou mesmo abscesso de pâncreas já foram descritos (68, 287).

Embora discuta-se o papel do tipo de agente de contraste (iônicos vs. não-iônicos) como um fator importante na geração de uma pancreatite pós-CPER, dois estudos randomizados não demonstraram que os agentes não-iônicos possam reduzir a freqüência e a intensidade da pancreatite induzida por CPER (17, 288). Teoricamente, os contrastes não-iônicos, exerceriam um efeito protetor através da redução da osmolalidade ao nível do ácido pancreático. Mas como visto acima, isto não se traduziu em efeito clínico.

Também não houve repercussão clínica no sentido de diminuição do risco de pancreatite com o uso de inibidores das proteases pré-CPER. O uso desses inibidores estaria baseado no fato de que o cateter de CPER pode carregar consigo enzimas intestinais para dentro do pâncreas e estas ativariam o zimogênio e outras enzimas, gerando pancreatite (287).

O uso de somatostatina, um hormônio gastrointestinal inibidor da secreção pancreática, ao contrário do que se supunha, chegou a aumentar a frequência de pancreatite pós-CPER em um estudo randomizado controlado (309).

Todos os mecanismos listados acima podem ser responsáveis pela gênese da pancreatite tanto após uma CPER, como após uma papilotomia. Porém o dano térmico só pode ser responsabilizado, no caso de feitura de uma papilotomia. O edema ao redor do tecido circunjacente à incisão é uma consequência quase que universal após uma papilotomia (289), podendo obstruir total ou parcialmente a drenagem pancreática. Na presença de uma via biliar distal dilatada ou quando há orifícios separados para os ductos biliar e pancreático, o edema resultante da papilotomia acontece alguns milímetros distante do orifício, minorando as chances de ocorrer uma pancreatite. O contrário ocorre quando se lança mão da técnica do pré-corte. Esta é a razão pela qual ocorrem mais pancreatites, quando da feitura de uma papilotomia em um paciente com ducto "fino" (51).

Mesmo que se tomem todas as medidas de cautela possível, tais como injetar pouco ou nenhum contraste no ducto pancreático, uso de equipamento estéril, ainda assim a pancreatite aguda continuará sendo um risco possível após uma CPER. Mesmo que se canule exclusivamente a via biliar, ainda assim o edema natural após uma papilotomia poderá provocar pancreatite aguda.

#### 11.2.4 - Complicações: Perfuração

Perfuração duodenal é a complicação mais temida de uma papilotomia, porque é a complicação que apresenta maior mortalidade e numa maior proporção de vezes seu tratamento não está ao alcance do endoscopista, uma vez que se impõe a intervenção cirúrgica (68). Essa perfuração é, via de regra, retroperitoneal sendo que perfuração para a cavidade peritoneal é extremamente rara (189, 289).

A frequência de perfuração varia de 0,2 a 10%, após o uso de pré-corte ou da técnica do "rendez-vous" (uso concomitante das técnicas percutânea e endoscópica) (17, 51, 59, 83, 92, 288). Não observamos nenhum caso de perfuração nos 223 pacientes por nós analisados, apesar do emprego de uma papilotomia ampla em todos os casos. Isso sugere que a prega transversal superior da papila delimita a área de segurança de uma papilotomia, ou seja, o segmento intraduodenal do colédoco.

A maioria dos estudos relatam que a frequência real de perfuração é pouco inferior a 1%. Ela foi verificada em 180 de 18422 (0,97%) papilotomias de diversos centros compiladas por Sahel (267), em 1,3% de 12.132 papilotomias reunidas por Cotton (68), em 4(0,21%) de 1875 papilotomias por diversas causas, das quais 876 por coledocolitíase, realizadas pelo grupo de Ludwigshafen (226).

O risco de perfuração durante uma papilotomia depende essencialmente da extensão e da direção do corte feito pelo endoscopista. A técnica preceitua que a incisão seja feita em direção cranial, seguindo o trajeto do ducto biliar em sua porção intraduodenal. Endoscopicamente isto é obtido quando se executa a incisão entre "11 horas e 1 hora". A extensão do corte não deve exceder a prega longitudinal superior da papila; neste ponto, via de regra, termina a porção intramural do ducto

biliar comum. Isto significa que o tamanho da incisão a ser efetuada depende essencialmente do tamanho da própria papila (53, 61, 67,297).

A probabilidade de perfuração é maior nos pacientes com papilas pequenas, quando o colédoco não está dilatado ou quando o ducto afina-se abruptamente em sua porção distal. Por essa razão ocorrem significativamente mais perfurações em pacientes que são papilotomizados por estenose de papila do que naqueles com coledocolitíase (28, 67, 145, 207).

Perfuração é também mais provável de ocorrer nos casos em que a incisão tenha sido feita longe do trajeto do ducto, principalmente quando desviada à direita do campo endoscópico (além das 2-3hs). Ainda, tanto na presença de um divertículo peripapilar, quanto a feitura de papilotomia em pacientes gastrectomizados, a probabilidade de perfuração não é maior que nos controles (28, 53, 286, 297, 330).

Cabe ressaltar que a mortalidade por perfuração duodenal é muito maior quando há infecção biliar, como em muitos pacientes com coledocolitíase. Caso o endoscopista não tenha liberado a via biliar após a papilotomia, essa chance de infecção torna-se maior ainda (68).

#### 11.2.5 - Complicações: Infecção Biliar

Infecção, após um procedimento endoscópico sobre a via biliar, pode ocorrer por duas causas: a) introdução de bactérias que comumente não se encontram no fluxo êntero-portal das bactérias por meio de cânulas ou aparelho contaminado (*Pseudomonas*, por exemplo); b) pelas próprias bactérias presentes no intestino (enterobacteriáceas) após injeção de contraste radiológico. Colangite, na quase

totalidade das vezes (quer por bactérias "próprias" ou "impróprias" da bile), somente irá ocorrer caso não tenha havido limpeza da via biliar pelo endoscopista; ou seja, algum impedimento ao fluxo biliar é necessário para que ocorra infecção, seja ele por litíase ou por alguma estenose. Assim, infecção biliar, na realidade, é uma complicação do insucesso do método ou do insucesso do próprio endoscopista. No estudo ora em análise, colangite ocorreu em 6 pacientes (2,7% dos casos). Em todos esses casos, a via biliar não havia sido "limpa" após a CPER.

A freqüência de colangite varia de acordo com a definição de infecção empregada e, principalmente, se os autores incluem os procedimentos sem sucesso em suas estatísticas, pois sépsis, via de regra é consequência da falha do procedimento. Num estudo, a razão de chances de o paciente adquirir infecção biliar foi 110,5 vezes maior quando comparados os pacientes com "limpeza" de via biliar e aqueles sem liberação da via biliar (28). A real freqüência de colangite após uma CPER por coledocolitíase (incluindo os casos em que se obteve colangiografia, ignorando se houve ou não papilotomia) situa-se em torno de 2% (68, 267). Caso incluam-se apenas os casos em que tenha sido feita a papilotomia, essa freqüência pode baixar para valores menores, como 0,25% (256).

Como os antibióticos penetram muito pouco na bile quando há obstrução biliar, o alívio da obstrução é de capital importância para prevenção dessa complicação quer através da remoção dos cálculos, quer através da colocação de uma sonda nasobiliar proximalmente aos cálculos (39, 149, 150, 168). Por esta razão, consideramos que não seja ético que o endoscopista realize uma colangiografia diagnóstica em pacientes com icterícia colestática, caso ao examinador falte experiência ou equipamento para drenar a via biliar em qualquer circunstância (256, 324).

### 11.2.6 - Outras Complicações

Outras complicações que podem ocorrer em uma CPER são inerentes ao procedimento endoscópico, tais como perfuração de esôfago, ou à sedação como arritmias cardíacas, parada respiratória, pneumonia de aspiração (44). Complicações raramente descritas são síndrome de Boerhaave após obstrução duodenal por cálculo, ou mesmo íleo-biliar devido a retirada do cálculo para o duodeno (155, 248).

Impactação do cálculo no óstio da papilotomia é outra rara complicação passível de ocorrer. Ela resulta de um erro de cálculo do examinador (má avaliação do tamanho do cálculo) ou quando o mesmo não visualiza um cálculo biliar situado na região pré-papilar e captura com a cesta um cálculo proximal àquele. Em uma oportunidade (0,4%) ocorreu impactação do cálculo na papila, sendo o paciente enviado à cirurgia. Este caso foi considerado na análise como um dos 6 casos de falha do método.

Apesar de todas as possíveis complicações que comentamos acima, a papilotomia endoscópica é a mais segura das cirurgias que manipulam a via biliar principal, a tal ponto que pode chegar a ser feita ambulatorialmente (240)

### 11.3 - Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada e Papilotomia Endoscópica na Pancreatite Aguda

#### 11.3.1 - Introdução à Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda tipicamente se manifesta por dor abdominal súbita, elevação de enzimas pancreáticas (amílase e lípase) e alterações à ultrassonografia ou à tomografia computadorizada, como edema da glândula, áreas de necrose, derrames peri-viscerais, etc . . . Esses achados apresentam uma sensibilidade diagnóstica de 80 a 90%, mas a especificidade dos mesmos aproxima-se dos 100% (298).

Litíase biliar é responsável por, pelo menos, 80% dos casos de pancreatite aguda. A pancreatite alcoólica, considerada por boa parte da literatura anglo-saxônica como uma forma de pancreatite aguda, na realidade, trata-se da agudização de uma pancreatite crônica. Ou seja, ocorre uma pancreatite aguda sobre um terreno já com pancreatite crônica (14, 71, 282, 298).

Isto foi muito bem demonstrado pelo grupo de Sarles que acompanhou mais de 200 pacientes com pancreatite alcoólica e todos eles permaneceram com lesões funcionais e estruturais após a crise de pancreatite (272).

Insuficiência pancreática clinicamente manifesta, talvez jamais seja consequência de repetidas crises de pancreatite aguda, embora algum grau de deficiência exócrina com alterações ductais na glândula possa permanecer por longos períodos após um episódio de pancreatite aguda (278, 298).

Os restantes 20% dos casos de pancreatite aguda são causados por drogas, hipercalcemia, hiperlipidemia, infecções, parasitoses, cirurgias, traumas abdominais, tumores peri-ampolares, anomalias congênitas, colangiopancreatografia endoscópica ou a causa é desconhecida (14, 298).

### 11.3.2 - Patogenia da Pancreatite Biliar

Em 1901, Opie descreveu um paciente que falecera por pancreatite aguda e que apresentava à necrópsia um cálculo impactado entre o colédoco e o ducto de Wirsung, ou seja, num canal comum a ambos sistemas ductais (Cit em 183). O mesmo autor repetiu as experiências de Claude Bernanrd verificando que a introdução de bile no ducto pancreático de cães produzia pancreatite (183, 298). Dessa maneira surgiu a teoria do canal comum ou teoria do refluxo biliar. Para que ocorra refluxo de bile para o pâncreas é necessário que haja uma obstrução simultânea de ambos ductos e que essa obstrução reverta o gradiente de pressão do ducto de Wirsung para o ducto biliar comum, além da existência de um canal comum longo, suficiente para alojar um cálculo proximal à papila de Vater e permitir o refluxo de bile para o pâncreas.

A etiologia litiásica da pancreatite aguda permaneceu por anos posta em dúvida pelo fato de apenas 5 a 20% dos pacientes com pancreatite aguda apresentarem coledocolitíase à cirurgia (298, 301). Entretanto, dois cirurgiões argentinos demonstraram, que cálculos biliares foram recuperados das fezes em 95% dos pacientes com pancreatite aguda biliar contra 10% dos pacientes com cólica biliar sem pancreatite (1). Dessa maneira Acosta e Ledesma demonstraram que nos pacientes com pancreatite aguda biliar há migração de cálculos para o colédoco e que a maioria desses passam espontaneamente para o intestino. Outros achados

também sugerem a teoria da ocorrência de uma obstrução passageira nesse canal comum. Por exemplo, refluxo do contraste para o ducto pancreático ocorre em 60% das colangiografias transoperatórias em pacientes com pancreatite aguda em relação a 15% nos controles (11, 45). Noutro estudo, a presença de um canal mais longo ( > 5mm ) foi observada em 72% dos pacientes com pancreatite aguda contra 20% dos controles (282). Os dados acima não sustentam uma associação causal mas, pelo menos, confirmam que a presença de um canal comum longo está associada à pancreatite aguda biliar.

A passagem de um cálculo pelo esfíncter de Oddi poderia abri-lo ou torná-lo incompetente, ao menos passageiramente, facilitando o refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático, que é rico em enterocínases e substâncias tóxicas à membrana celular, como a lisolecitina (282, 298). Outro fato que sugere que haja maior facilidade na passagem de cálculos pela papila de pacientes com pancreatite aguda é de estes pacientes apresentarem, via de regra, maior quantidade e menor tamanho de cálculos aliado a um ducto cístico mais largo que os demais pacientes com cálculo, mas sem pancreatite (11, 55). Outro elemento que corrobora a importância da existência de algum grau de obstrução ao fluxo, ainda que momentânea, é o achado de que os pacientes com pancreatite aguda, em geral, não possuem um ducto de Santorini permeável. Patência do ducto pancreático acessório foi observada em 17% dos pacientes com pancreatite aguda contra 69% dos controles (212). A permeabilidade do ducto de Santorini facilitaria a secreção pancreática pela papila menor, diminuindo a pressão intraductal. Da mesma forma, pancreatite pós-CPER é bem mais freqüente nos pacientes sem permeabilidade do ducto de Santorini do que naqueles com ducto permeável (251).

O refluxo duodenal ou biliar aliado à maior pressão ativar as enzimas pancreáticas, que é o passo fundamental para o início da cascata de "auto-digestão" da glândula que é a pancreatite aguda (298).

### 11.3.3 - CPER na Pancreatite Aguda idiopática e na Pancreatite Aguda Recorrente

A quantidade de pacientes com pancreatite aguda idiopática numa série de casos dependerá principalmente de quão diligente for a busca da causa de pancreatite aguda. Pancreatite aguda idiopática ocorre freqüentemente associada à gravidez ("pancreatite aguda da gravidez") e à administração de nutrição parenteral total. Ambas situações predisõem à formação de barro biliar e este já foi documentado antecedendo a crises de pancreatite (161, 187). Outros autores relatam presença de cálculos nas fezes de pacientes com pancreatite aguda com vesícula sem conteúdo patológico e a análise microscópica da bile obtida por tubagem duodenal nesses pacientes com pancreatite aguda "idiopática" revelou a presença de cristais em, pelo menos, 30% dos casos (194, 210). Lee descreve a presença de barro biliar evidenciado microscopicamente em 23 de 31 pacientes com pancreatite aguda "idiopática" (161). Além disso, a epidemiologia da pancreatite aguda "idiopática" é extremamente similar à da pancreatite biliar (298).

Os argumentos acima nos fazem supor que a maioria dos casos de pancreatite aguda "idiopática", são, na realidade, casos de pancreatite biliar não diagnosticada. Por outro lado, o fato de que pancreatite per se possa predispor à formação de microcristais de colesterol, embora pouco provável, também não pode ser totalmente descartado pelos estudos acima (170).

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada é método consagrado na investigação da etiologia de uma pancreatite quando, inicialmente, a anamnese, o lipidograma, o cálcio sérico e a ecografia não revelam a causa da doença (170).

A CPER pode revelar situações congênitas como o pâncreas divisum e a coledococoele, proporcionar a coleta de bile através da canulação do colédoco para análise da presença ou não de microcristais de colesterol, e diagnosticar coledocolitíase, tumores de papila, estenoses papilares ou mesmo verificar a presença de uma papila intra-diverticular à duodenoscopia (100, 170). Assim sendo, a CPER é exame essencial para o diagnóstico etiológico desses casos de pancreatite aguda recorrente. Até mesmo uma terapia via CPER, a papilotomia, poderia proporcionar tratamento definitivo, no intuito de prevenir novas crises de pancreatite aguda. Isso foi muito bem demonstrado por Siegel e Welbourn e seus colaboradores que, de maneira independente, seguiram 97 pacientes por 48 e 27 meses, respectivamente (292, 338).

Siegel e cols. não observaram nenhuma recorrência de pancreatite num seguimento médio de 4 anos (292). Já Welbourn e cols. descrevem recidiva de pancreatite em 3 de 48 casos, mas 2 desses três pacientes sofreram estenose de papila pós-papilotomia endoscópica (338).

#### 11.3.4 - CPER e Papilotomia Endoscópica na Vigência de uma Pancreatite Aguda

A realização de uma CPER na vigência da pancreatite aguda foi durante anos um verdadeiro tabu, tanto para os clínicos, os cirurgiões como para endoscopistas biliares. Como a própria CPER é causa de pancreatite aguda, acreditava-se que

aquela poderia agravar um quadro de pancreatite, sendo, sob este prisma, contraindicada.

Dado ao fato de que à necrópsia 30 a 72% dos pacientes que falecem por pancreatite aguda apresentarem coledocolitíase, alguns autores passaram a pregar a necessidade de um tratamento cirúrgico imediato, mesmo na vigência de pancreatite aguda biliar (2, 57).

Com o avanço tecnológico da endoscopia e a afirmação da papilotomia endoscópica como método efetivo e seguro de extrair cálculos da via biliar, alguns endoscopistas europeus, em sua grande maioria alemães, publicaram várias séries de casos, nas quais a papilotomia endoscópica era utilizada para tratar a coledocolitíase em plena crise de pancreatite (141, 257, 275). Em todos estes estudos não-controlados, os autores comentavam que a morbi-mortalidade do método era a mesma em pacientes com e sem pancreatite. Carr-Locke compilou 162 casos publicados em língua inglesa e alemã entre 1978 e 1986 tratados através de papilotomia na vigência de pancreatite aguda, encontrando um índice de 5,5% de complicações e 2,4% de mortalidade em 30 dias (45). Cabe destacar, que à mesma época, Gangc, em São Paulo, pioneiramente em nosso meio, também empregava a papilotomia para tratar pacientes com pancreatite aguda (100).

Em nosso estudo, 31 dos 223 pacientes tratados (13,9%), apresentaram pancreatite como manifestação clínica da coledocolitíase. A frequência de complicações nesses casos foi a mesma que nos restantes 192 pacientes. Além disso, em todos casos observou-se resolução dos sintomas e a mortalidade foi zero.

A principal controvérsia ocorre entre aqueles que defendem que a desobstrução imediata da papila na pancreatite aguda biliar alteraria o curso da doença e entre os que negam que a retirada do fator desencadeante da pancreatite (o cálculo) possa mudar os rumos da história natural da pancreatite aguda biliar (2, 45, 143, 144, 209, 215). No entender destes últimos autores (143, 144, 215), uma vez desencadeada a pancreatite aguda, esta evolui inexoravelmente, independentemente da persistência do fator gerador da doença, o cálculo, ou de qualquer tratamento realizado. Curiosamente, estes mesmos investigadores crêem que a CPER possa agravar o curso de uma doença, que segundo eles próprios, evolui à própria sorte (143, 215).

Acosta e cols. em estudo retrospectivo, utilizando controles históricos e sem averiguar o grau de gravidade dos casos de pancreatite aguda, constataram uma morte em 46 pacientes (2,9%) tratados imediatamente após o diagnóstico de pancreatite aguda contra 14 mortes em 86 pacientes (16%) tratados conservadoramente (2). Um estudo randomizado demonstrou que a mortalidade era menor, em relação a uma série controle, embora essa diferença não tenha atingido diferença estatística (3 x 6%, NS) (313).

Kelly e Wagner observaram 47,8% de mortalidade nos pacientes com pancreatite aguda grave e 3,3% nos com pancreatite aguda leve operados até 48hs após o início do episódio. Nos pacientes tratados conservadoramente e operados após a resolução da crise, a mortalidade foi de 11% nos casos graves e nula nos casos de pancreatite leve (144).

Uma diferença fundamental entre o estudo acima em relação aos de Acosta e Stone e cols. é a abordagem cirúrgica. No estudo de Kelly e Wagner os pacientes

eram tratados por coledocolitotomia, enquanto que nos outros estudos, por papiloesfínteroplastia com retirada de cálculos impactados e/ou solução do edema de papila.

A abordagem endoscópica da via biliar é mais rápida; tão efetiva quanto e, ao menos nos casos mais graves, é mais segura que a abordagem cirúrgica da via biliar. Além disso não necessita de anestesia geral e os pacientes não sofrem o desconforto inerente ao pós-operatório de cirurgias abdominais (251). Entretanto, o uso rotineiro de CPER na pancreatite aguda esbarra em dois percalços. O primeiro deles é que boa parte dos pacientes cuja colangiografia é realizada não apresenta mais cálculos no momento do exame. A frequência de coledocolitíase na pancreatite aguda varia com a seleção dos pacientes examinados (casos de maior gravidade e com concomitância de colangite tendem a apresentar cálculos mais freqüentemente) e, principalmente, com o momento da colangiografia. Quanto mais afastada for a CPER do início do episódio de pancreatite aguda, menor será a frequência de cálculos no colédoco (345).

Em exames realizados 72hs após o início do quadro de pancreatite aguda, Neoptolemos e cols. constataram cálculos em 40% dos pacientes com pancreatite aguda biliar (209). Já Fan e cols. realizaram CPER até 24hs após o início do quadro de pancreatite aguda e encontraram cálculos, em 65% dos pacientes que supostamente teriam pancreatite aguda biliar (90). À cirurgia de urgência, observam-se cálculos em 63 a 78% das vezes, enquanto que quando se realiza colecistectomia eletiva após a resolução da crise de pancreatite aguda esta frequência oscila entre 3 e 33% (11, 45, 46). Assim sendo, pelo menos um terço dos pacientes sofrerá uma CPER com suas possíveis complicações desnecessariamente, pois os pacientes não

mais apresentam cálculos, caso se adote uma política agressiva em relação ao uso da endoscopia biliar na pancreatite aguda.

O segundo problema seria selecionar quais pacientes desenvolverão mais provavelmente uma pancreatite aguda grave, pois os pacientes com pancreatite aguda leve, que constituem a maioria dos pacientes com pancreatite aguda biliar, evoluem para cura, seja qual for o tratamento médico realizado.

A gravidade de uma pancreatite aguda é dificilmente prognosticável no momento do primeiro atendimento médico. A impressão clínica apresenta uma baixa sensibilidade (30-44%) e alta especificidade (95%) (308, 345). Ranson desenvolveu um sistema com 11 variáveis clínicas e laboratoriais com o objetivo de prognosticar a gravidade de uma pancreatite aguda. Esse sistema foi após reduzido para 8 variáveis, no intuito de simplificar o método, surgindo então os chamados critérios modificados de Glasgow (308).

Embora esses critérios sejam consagrados no manejo de uma pancreatite aguda, eles não são úteis para uma decisão imediata no momento da internação (quando se decidiria em indicar ou não uma CPER) já que necessitam de uma espera de 48hs na evolução do quadro, para se tornarem aplicáveis. A proteína C reativa medida no segundo dia do curso de uma pancreatite aguda parece ser um método discriminatório bastante útil e simples. Num estudo envolvendo 80 pacientes, os 40 casos com pancreatite aguda grave apresentavam uma concentração mediana mais dois desvios - padrões de proteína C reativa de 222mg/l (141,5 - 303), ante 81mg/l (34 - 130) dos pacientes com pancreatite aguda leve (335). A elástase leucocitária apresenta um pico mais precoce ainda que a proteína C reativa, mas não é disponível na maioria dos hospitais (335).

O sistema APACHE-II, embora pouco utilizado em nosso meio, pode ser verificado já à internação hospitalar do paciente, ao contrário do sistema de Glasgow. Este complicado sistema deriva de 12 variáveis fisiológicas, idade e história patológica pregressa do paciente. O sistema APACHE-II apresenta uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 92% em prognosticar o grau de gravidade de uma pancreatite aguda. (158). Outros métodos, como lavado peritoneal, fosfolípase A não apresentam sensibilidade adequada, para tornarem-se confiáveis em prognosticar o curso de uma pancreatite aguda (45, 308, 345,).

Dessa maneira, com o uso imediato da CPER após o diagnóstico de uma pancreatite aguda, muitos pacientes com pancreatite aguda leve sofreriam desnecessariamente o procedimento, pois um sistema de prognóstico simples e confiável que possa ser utilizado no momento da internação ainda não está estabelecido (182). Isto torna-se mais importante ainda devido ao fato de que os pacientes que persistem com cálculo tendem a evoluir mais gravemente (182).

Por outro lado, a CPER tem se mostrado factível, efetiva e acima de tudo, não exacerba uma crise de pancreatite, ou seja, também é segura mesmo na vigência da doença (132, 140, 341, 345).

Dois estudos clínicos, randomizados e controlados, averiguaram o valor da CPER (com papilotomia, caso fossem constatados cálculos) no tratamento de uma pancreatite aguda. Ou seja, a questão foi abordada através do foro mais adequado: o estudo prospectivo, randomizado e controlado.

O primeiro estudo, publicado pelo então grupo de Carr-Locke (209), arrolou 121 pacientes com pancreatite biliar que foram randomizados para CPER com

papilotomia, caso indicado, até 72hs após o início do quadro de pancreatite aguda ou para tratamento conservador. Canulação da via biliar foi conseguida em 80% dos pacientes com pancreatite aguda grave, dos quais 63% albergavam cálculo no ducto biliar principal. Dos pacientes com pancreatite aguda leve, canulação da via biliar foi conseguida em 94% e 26% destes apresentavam coledocolitíase. Isso demonstra que se a coledocolitíase não é fator agravante de uma pancreatite aguda, ela, pelo menos, está associada a uma pancreatite grave. No grupo tratado convencionalmente apenas 13% dos pacientes apresentavam coledocolitíase no momento da colecistectomia. A mortalidade no grupo tratado endoscopicamente fora de 2%, ante 8% nos controles, mas esta diferença não atingiu significância estatística. Entretanto a freqüência de complicações (pseudo-cistos, abscessos, insuficiência de órgãos-alvo) era significativamente menor nos pacientes tratados endoscopicamente (12 X 24%). Esta diferença se deveu, exclusivamente, ao menor número de complicações entre os casos graves (24 X 61% dos pacientes), pois entre os com doença leve, não havia diferença (12 X 14%). O grupo tratado endoscopicamente também apresentou uma internação hospitalar mais curta que os controles.

Embora a menor mortalidade no grupo tratado não tenha atingido significância estatística, ela foi 4 vezes menor do que nos controles e impressionantemente baixa para uma população com pancreatite aguda. A mortalidade relatada na literatura é ao redor de 10% e no próprio hospital onde foi desenvolvido este estudo, ela era de 6,9% nos anos anteriores à introdução do uso de CPER na pancreatite aguda (209). Para que se obtivesse diferença estatística neste estudo, mantendo-se a mesma baixa mortalidade de 5% para toda população estudada seriam necessários arrolar, pelo menos, 200 pacientes no trabalho.

Fan e cols. publicaram outro estudo randomizado, controlado, prospectivo comparando CPER com terapêutica convencional na pancreatite aguda (90). Este estudo difere do de Neoptolemos e cols. em alguns aspectos: a) a CPER foi realizada até 24hs após a internação hospitalar (ao contrário de até 72hs do estudo anterior); b) CPER fora realizada não importando a etiologia da pancreatite aguda, ao contrário do estudo inglês que incluiu exclusivamente pacientes com pancreatite aguda biliar; c) a população estudada é toda ela chinesa, uma população com alta prevalência de coledocolitíase primária, um fato que limita a aplicabilidade deste trabalho para outras populações (90, 295).

No estudo de Hong Kong, a mortalidade e complicações locais e/ou sistêmicas foram menores no grupo tratado que nos controles. Entretanto, não houve significância estatística. Caso somente os pacientes com pancreatite aguda biliar fossem considerados (justamente aqueles que poderiam se beneficiar de uma papilotomia), a morbidade no grupo que recebera CPER de urgência era significativamente menor do que nos tratados convencionalmente (16 X 33%). Coincidindo exatamente nos números com o estudo de Neoptolemos e cols., a mortalidade no grupo tratado foi de 2%, ante 8% nos controles, não havendo significância estatística. A menor morbidade no grupo que sofrera CPER deveu-se, principalmente, a menor frequência de colangite (90, 209).

Os críticos aos resultados desses dois estudos objetam que, em ambos, apenas um terço dos pacientes randomizados para CPER recebeu o tratamento proposto (papilotomia endoscópica) e nos restantes dois terços, ou não havia cálculos coledocianos, ou por não canulação da via biliar, a papilotomia não fora efetivada (215). Outro argumento contrário seria uma seleção errônea de pacientes nos dois estudos. Ou seja, em ambos trabalhos pacientes com coledocolitíase e colangite, mas

sem pancreatite aguda haviam sido randomizados (215, 246). Assim sendo, tratar-se-iam de pacientes com coledocolitíase/colangite e hiperamilasemia. Num estudo prospectivo de Oría e cols., somente 46% de 100 pacientes internados por dor abdominal, litíase biliar e hiperamilasemia apresentavam pancreatite à cirurgia (realizada dias após) ou à necrópsia (214). Estes dados apresentados por esses cirurgiões argentinos confrontam-se com vários estudos que demonstram que uma amilasemia acima de 5 vezes o valor normal, alterações ecográficas ou tomográficas, apresentam especificidade quase absoluta para o diagnóstico de pancreatite aguda; isto é, falsos positivos são extremamente raros (298). Ou seja, os critérios de seleção para inclusão no estudo, tanto no artigo inglês, como no chinês, foram absolutamente adequados. Além disso, esses autores argentinos não especificaram o grau de hiperamilasemia considerado em seu trabalho (215).

Em resumo, o uso de papilotomia endoscópica em casos de pancreatite aguda biliar grave diminui a morbidade nesses pacientes e possivelmente também reduz a mortalidade do grupo. Entretanto, o efeito desse procedimento endoscópico na redução da mortalidade da pancreatite aguda não parece ser de grande magnitude, tanto que muitos pacientes necessitariam ser randomizados para se atingir significância estatística. Nos casos em que haja concomitância de colangite, o emprego da abordagem endoscópica é o tratamento de eleição (151, 215). Em casos de pancreatite aguda sem colangite que estejam evoluindo para pancreatite aguda grave, a CPER deve ser indicada, caso a etiologia seja biliar e disponha-se de um endoscopista proficiente no método. Nos casos de pancreatite aguda leve, a CPER demonstradamente não altera o prognóstico desses pacientes.

## 11.4 - Drenagem Biliar Endoscópica e Colangite Aguda Calculosa

### 11.4.1 - Introdução ao Tema:

A colangite aguda resulta do supercrescimento bacteriano numa bile estagnada devido à obstrução biliar. Coledocolitíase é a causa mais freqüente de colangite, embora, proporcionalmente, a obstrução biliar que mais freqüentemente leva à colangite é a estenose benigna (iatrogênica) de via biliar. Obstruções malignas da via biliar, raramente, levam à colangite, caso não haja manipulação radiológica, cirúrgica ou endoscópica da via biliar. No Extremo Oriente, a maior causa de colangite são cálculos pigmentares primários de colédoco, afecção também denominada de colangio-hepatite oriental (150, 168, 172).

### 11.4.2 - Fisiopatologia da Colangite

A obstrução da via biliar contendo uma bile infectada propicia o refluxo colangiovenoso ou colangiolímfático, pois a pressão interna na via biliar é superior ao gradiente de pressão proporcionado pela secreção de bile pelos hepatócitos. Esse refluxo poderia levar à septicemia. A hipertensão biliar também diminui a secreção de imunoglobulinas na bile ( a maioria composta por IgA), o quê poderia contribuir para o surgimento da infecção (178, 213). Outro fator que explica o insucesso terapêutico, nos casos que são tratados apenas clinicamente (sem drenagem biliar) é que a excreção de antibióticos na bile fica largamente comprometida (168). Leung e cols. estudaram 579 pacientes com colangite aguda, dos quais 121 com hemocultura positiva para algum germe. Esses autores dosaram vários antibióticos na bile, imediatamente após a canulação transpapilar da via biliar e antes que a drenagem endoscópica fosse instituída. Cefalosporinas de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> gerações, aminoglicosídeos

e penicilinas foram todos indetectáveis na bile de pacientes com obstrução biliar. O único antibiótico que atingiu níveis detectáveis, mas em apenas 20% de sua concentração plasmática, foi o ciprofloxacina (167). Esse estudo demonstrou que a drenagem biliar é fundamental para o tratamento da colangite, pois a imensa maioria dos antibióticos não se encontra na bile, quando o sistema biliar está obstruído.

Os microrganismos que mais frequentemente estão envolvidos na infecção são os da flora intestinal, principalmente as enterobactérias. A infecção é via de regra polimicrobiana e nos casos mais graves, os anaeróbios da flora intestinal estão envolvidos. Em pacientes que sofreram manipulação da via biliar, a infecção por *Pseudomonas* deve ser considerada (162, 167). As bactérias penetram no sistema biliar através do círculo entero-portal das bactérias, quando ocorre translocação bacteriana através dos enterócitos, penetrando essas bactérias nos linfáticos e capilares do sistema porta até chegar ao fígado. Nesse órgão, as células de Kupffer aprisionam os germes e os "excretam" na bile ou os destroem. Na hipertensão biliar, o sistema retículo-endotelial do fígado fica debilitado. Ou seja, a bile na colangite é infectada pela rota descendente e não, pela rota ascendente (253, 311). Isso é largamente demonstrado pelo fato de pacientes que sofreram papilotomia endoscópica, papiloesfincteroplastia cirúrgica ou anastomoses bilio-digestivas jamais desenvolvem colangite, a não ser que haja um obstáculo ao fluxo de bile (estenose ou cálculo). Após essas intervenções terapêuticas, a via biliar é colonizada pelas bactérias intestinais, na maioria dos casos, mas apesar da bacteriologia positiva na bile, esses pacientes não desenvolvem colangite (168, 295).

### 11.4.3 - Tratamento da Colangite

Poucas áreas na endoscopia biliopancreática incitam tão poucas controvérsias sobre seu manejo, como o papel da CPER na colangite aguda supurativa. A mortalidade cirúrgica na colangite aguda varia de 5 a 60%, com média de 20 a 30% (29, 103, 151, 153, 161). Essa depende de vários fatores como idade, presença de comorbidades e, principalmente, da gravidade do quadro séptico (239, 290). A liberação da via biliar ou manobras que permitam o livre fluxo da bile ao duodeno são fundamentais para o tratamento definitivo da colangite, embora 70 a 80% dos pacientes, ou seja, aqueles com as formas mais leves da doença, melhorarão clinicamente apenas com o uso de antibióticos, sem que seja executada a drenagem biliar (290).

Várias séries de caso apontaram uma mortalidade inferior a 10% com o uso de CPER de urgência para drenar a via biliar (27, 81, 181, 290).

A drenagem percutânea da via biliar na colangite é uma técnica consagrada numa situação emergencial, quando se dispõe de um radiologista intervencionista proficiente no método. Lois e cols. relatam 15% de mortalidade em 95 pacientes tratados percutaneamente (173). Entretanto, outros autores relatam mortalidades mais elevadas e a abordagem percutânea de via biliar é comprovadamente menos segura que a abordagem endoscópica (150, 303, 305). Embora a mortalidade pareça elevada, ela é inferior a grande maioria das séries cirúrgicas (150, 177). O grupo de Leicester, num estudo retrospectivo analisando 94 pacientes, encontrou uma mortalidade de 21,4% nos pacientes operados, ante 4,7% nos tratados endoscopicamente ( $p < 0,01$ ) (163). Essa diferença torna-se mais impressionante ainda, se for levado em consideração que os pacientes tratados endoscopicamente

eram mais idosos e apresentavam maior número de comorbidades que os tratados cirurgicamente. Lai e cols., noutro estudo retrospectivo, encontraram resultados similares: 6,7% de mortalidade nos pacientes que sofreram CPER e 20% nos tratados cirurgicamente. A média de idade do grupo operado era 10 anos inferior à do grupo que sofrera CPER (152). O grupo de Hong Kong num estudo prospectivo, randomizado comparou cirurgia de urgência contra CPER de urgência na colangite aguda por coledocolitíase (151). A mortalidade hospitalar no grupo tratado endoscopicamente foi de 10%, ante 32% nos pacientes operados ( $p < 0,03$ ). Esse estudo randomizou 82 pacientes e comprovou a superioridade da técnica endoscópica de abordagem da via biliar ante as demais técnicas, nos casos de colangite aguda por coledocolitíase. Cabe ser destacado que nos casos mais graves, nem sempre o endoscopista deve preocupar-se em retirar os cálculos. Quando os cálculos são muitos, ou são "difíceis" (gigantes  $> 2\text{cm}$ ), ou o paciente está em péssimo estado geral urge uma descompressão rápida da via biliar. A introdução de sondas naso-biliares descomprime imediatamente a via biliar e proporciona a limpeza da via biliar num segundo tempo, em melhores condições clínicas. Nas condições acima esta abordagem em dois tempos tem sido a preferida pelos autores (27, 150, 151, 290).

#### **11.5 - Resultados Imediatos das Técnicas Cirúrgicas na Limpeza da Via Biliar Principal: — Uma Comparação com a Endoscopia.**

Ao contrário da endoscopia, que mede sua eficácia através da taxa de sucesso, a cirurgia biliar mede sua eficácia através da taxa de insucesso; ou seja, a quantidade de pacientes que ficou com cálculos residuais.

Leitores menos atentos dos resultados cirúrgicos concluirão que a percentagem de pacientes com cálculo residual é inferior a 2%, ou até mesmo a 1% (58, 67, 201, 235). Entretanto estes dados refletem, via de regra, o total de pacientes colecistectomizados ou o total de cirurgias biliares. A papilotomia é o procedimento endoscópico para o tratamento da coledocolitíase e não, da colecistolitíase. Portanto, comparações devem ser feitas entre papilotomia e exploração de vias biliares (coledocolitotomia), papiloesfincteroplastia, ou mesmo, anastomoses bilio-digestivas.

Neste contexto, o índice de cálculos residuais (insucesso de limpeza da via biliar) pode chegar a 20%, embora na maioria das séries a média de insucesso seja de 4-5% (75, 197, 238, 270). Esses dados são absolutamente comparáveis aos resultados da papilotomia endoscópica. Entretanto o espectro de pacientes que se submetem à cirurgia biliar tradicional não é nada comparável ao dos pacientes que sofrem tratamento endoscópico. E nem deveriam sê-lo.

Isto é bem exemplificado em nossa série na qual 45,7% dos pacientes pertenciam as categorias 3 e 4 da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA). Apesar disso, obtivemos 97% de sucesso ao custo de uma mortalidade de 0,89%. Em recente publicação de origem inglesa, comparando colecistectomia por mini-lapatorotomia e por laparoscopia, 57% dos pacientes randomizados pertenciam à categoria 1 da ASA, 37,5% à categoria 2, apenas 5,5% à categoria 3 e nenhum paciente enquadrava-se no critério 4 de risco da ASA (185). McEntee e cols. acompanharam 164 pacientes que sofreram coledocolitotomia. Ao cabo de 7 anos de seguimento, 6,7% haviam falecido por doenças não-biliares. Em nosso estudo, 35,8% dos pacientes faleceram de causas não biliares até 10 anos após a papilotomia. Ramirez e cols. seguiram 135 pacientes submetidos à esfínterectomia

cirúrgica por 5,8 anos em média. No final do estudo todos os pacientes estavam vivos e 52% da amostra tinha menos de 60 anos no momento de entrada no estudo (244). Este mesmo grupo seguiu outros 216 pacientes submetidos à coledocoduodenostomia por 5,6 anos e mais de 95% dos pacientes estavam vivos ao final do seguimento (245). Num estudo realizado num hospital inglês, os pacientes submetidos a tratamento endoscópico da coledocolitíase apresentavam hematócrito mais baixo, creatinemia mais elevada, maior número de comorbidades, estavam mais icterícos, eram mais velhos e apresentavam mais freqüentemente colangite na apresentação clínica que os pacientes submetidos à cirurgia (211). Isso mostra que a população de pacientes que vai à papilotomia não só é mais velha, como apresenta um maior número de comorbidades. Vários outros estudos de seguimento de pacientes operados e papilotomizados mostram dados semelhantes (67, 295). Atualmente ocorre uma seleção natural de pacientes em pior estado geral para a endoscopia e os em melhor estado geral para a cirurgia. Esse novo contexto faz com que as estatísticas dos tratamentos cirúrgicos pareçam melhores do que há 20 anos (61).

A papilotomia tem sido usada com ótimos resultados mesmo em pacientes considerados pelos próprios cirurgiões como não passíveis de serem operados ("unfit for surgery"). Isto é exemplificado por várias séries que lidavam apenas com este grupo de pacientes (58, 74).

Ao contrário do tratamento endoscópico, a mortalidade cirúrgica é fundamentalmente determinada pela idade, presença de comorbidades e mesmo por conseqüências da obstrução biliar como icterícia e colangite. A mortalidade cirúrgica em pacientes com menos de 50 anos em bom estado geral é inferior a 1%, entretanto ela pode chegar a 28% quando se avalia uma população mais idosa (73,114, 211,

235) . A própria colecistectomia sem manipulação da via biliar mais que duplica sua mortalidade quando comparamos pacientes com mais de 70 anos com pacientes com menos de 50 anos (235). Isto é bem exemplificado por estudos recentes como o de Boutelier e cols., onde 3 de 130 pacientes com exploração de via biliar foram a óbito (31). Almeida e cols., relatam 3,8% de mortalidade após a coledocoduodenostomia (75). Mas se analisarmos os resultados de populações não selecionadas, ao contrário das acima citadas os resultados da cirurgia convencional se tornam bem diferentes. Pereira-Lima, Kalil e cols., relatam 7,2% de mortalidade em 133 pacientes com icterícia colestática por coledocolitíase. Ressalte-se que a população avaliada por estes autores apresentava uma média de idade de 50,5 anos. Ou seja, os pacientes aqui referidos são, pelo menos, 17 anos em média mais jovens que os por nós relatados. Esses autores, concordando com Greig e cols., destacam que a cirurgia em pacientes com icterícia obstrutiva tem sido acompanhada de morbimortalidade expressiva (110, 233). Nesse mesmo trabalho, os autores também concluíram que a hiperbilirrubinemia pré-tratamento estava associada à mortalidade. Esta foi de 3,5% nos pacientes com bilirrubinemia inferior a 10mg%, 20,5% entre aqueles com níveis entre 10 e 20mg% e chegou a 37% naqueles com bilirrubina total acima de 20mg% (233).

Outro equívoco freqüentemente cometido na comparação entre os resultados da cirurgia e da endoscopia é comparar os resultados da cirurgia analisando conjuntamente os casos de apresentação inicial da doença e de coledocolitíase residual ou recidivante. Ou seja, boa parte dos pacientes tratados endoscopicamente é de cálculos residuais/recidivantes. Assim, a CPER deve ser comparada com os resultados da reintervenção da via biliar e não com os da abordagem cirúrgica inicial. Naquela situação, o insucesso é bem mais alto e a mortalidade maior. Por exemplo, Lygidakis encontrou 30% de retenção/recidiva após reexploração cirúrgica

da via biliar (176). Os melhores resultados cirúrgicos nessa situação relatam retenção/recidiva de cálculos em 2,9% dos pacientes (104, 157). Mas outros resultados são bem menos encorajadores, como os de Larson e Kune, quando a retenção de cálculos foi de 15 a 20% (cit em 58).

O grupo de Lawrence Way relata 83% de insucesso na reexploração de vias biliares sem drenagem numa 3ª cirurgia (5 de 6 pacientes) (7). Os resultados da coledocoduodenostomia são melhores, mas a um custo de maior morbimortalidade (116). Entretanto nessa situação, os cirurgiões muitas vezes deixam os cálculos na via biliar, pois crêem que a boca anastomótica é suficientemente grande para assegurar a drenagem biliar. É necessário acrescentar que cirurgias de repetição são mais difíceis que o procedimento primário por várias razões: obesidade, aderências e alteração da anatomia. Entretanto, reoperações também tendem a ser feitas por cirurgiões mais capacitados. Da mesma forma, a extração endoscópica é feita na maioria das vezes por endoscopistas capacitados, pois existem infinitamente menos endoscopistas biliares que cirurgiões gerais. Ou seja, poucos endoscopistas, fazem muitas CPER.

Assim, a morbimortalidade da papilotomia endoscópica parece não variar com a idade e seus acompanhantes (diabete, insuficiência cardíaca . . .), ao contrário da cirurgia convencional, quando esta situação é o principal fator determinante do sucesso do tratamento (58, 67, 211). A disparidade entre os resultados dos dois métodos chega a tal ponto, que muitos autores consideram anti-ético um estudo comparando cirurgia e endoscopia no tratamento da coledocolitíase residual/recidivante (61, 154, 295). Um estudo clínico randomizado nessa situação nunca foi feito e, provavelmente, jamais seja realizado. Todo o consenso da literatura, neste caso, foi baseado em séries de casos e impressão clínica sem estudos

clínicos randomizados. Quais pacientes aceitariam entrar num estudo em que caso eles sejam randomizados para serem operados terão de se submeter à anestesia geral, a dor inerente ao pós-operatório, com dreno de Kehr *in situ* por, pelo menos, 2 semanas, permanecendo no hospital, na melhor das hipóteses, 7 dias, caso não haja complicações. No outro grupo (o da endoscopia), os pacientes não seriam anestesiados, mas sedados e após o procedimento podem, na imensa maioria das vezes, inclusive ir para casa e comer horas depois de um cálculo ter sido retirado do colédoco. Qual paciente aceitaria tomar parte neste estudo ? Quem montaria um estudo comparando gastrectomia com injeção endoscópica em úlceras pépticas sangrantes ? Quem convidaria pacientes para entrar num estudo comparando colectomia com polipectomia endoscópica, no tratamento de pólipos colônicos ? Estes estudos também nunca foram feitos e, entretanto a literatura médica consagra esses tratamentos. Contudo, nunca devemos esquecer que estudos clínicos randomizados são, idealmente, os indicados como os de eleição para validar um método. Clínicos e cirurgiões não devem se seduzir pelo charme com que a indústria de equipamento médico oferece seus produtos em várias publicações em revistas de renome internacional, as quais enfeitam as qualidades e tapam os defeitos do material a ser vendido.

De qualquer maneira, a história da medicina é rica em exemplos de terapêuticas que foram consideradas um marco, mas que após, mostraram seu fracasso. A cirurgia da hipertensão porta poderia ser um exemplo disso. Embora a colecistectomia laparoscópica não seja uma terapêutica que tenha fracassado, faz-se necessário citar um grande exemplo de surpresa que os resultados de um estudo clínico randomizado podem causar, quando imaginamos que uma técnica não necessita de comprovação epidemiológica para firmar-se. Um estudo monocego, randomizado comparou CEL e colecistectomia por minilaparotomia em 200

pacientes. Não houve diferença quanto ao tempo de permanência no hospital, tempo necessário para a volta às atividades e tempo necessário para plena atividade. Apenas os resultados estéticos da CEL foram considerados melhores, mas não pelos pacientes e sim, pelos médicos (185). Ou seja, não houve comprovação da superioridade da CEL, apesar de que muitos cirurgiões julgavam a realização desse estudo como "eticamente injustificada," "muito difícil, senão impossível de realizar devido às óbvias vantagens da laparoscopia" (319, 340). Não cremos que este seja o caso da papilotomia endoscópica no tratamento de cálculos residuais ou recidivantes.

Outra situação que precisa ser diferentemente analisada é a limpeza endoscópica da via biliar previamente à colecistectomia. Em nossa série, 54 pacientes foram tratados desta maneira com sucesso de 94,4%, ocorrendo complicações em 7,4% das vezes. Os dados disponíveis na literatura referem-se a números da era pré-laparoscópica, embora muitas séries de casos já relatem o uso da papilotomia e colecistectomia laparoscópica (63, 50, 99).

Um estudo prospectivo randomizado, realizado pelo grupo de Leicester, comparando papilotomia e colecistectomia contra colecistectomia e coledocolitotomia no tratamento do coledococolecistolitíase não encontrou benefício no uso pré-operatório da papilotomia endoscópica (208). As complicações e mortalidade foram praticamente iguais nos dois grupos. Cabe salientar que a eficácia para limpeza da via biliar foi de 91% no grupo tratado endoscopicamente e 91,5% no grupo tratado cirurgicamente.

Muitos cirurgiões alegam que somando dois procedimentos (endoscopia + cirurgia), estaríamos somando as complicações e a mortalidade de ambos métodos.

Esta injusta e (e talvez propositalmente) falsa assertiva é usada comparando a mortalidade da colecistectomia com a da papilotomia e colecistectomia. O que precisa, e deve, ser comparado é a mortalidade da papilotomia/colecistectomia com colecistectomia/coledocolitotomia. O fato do cirurgião manipular a via biliar principal numa colecistectomia aumenta a mortalidade operatória em, pelo menos, 5 vezes. Estes resultados são quase que unânimes na própria literatura cirúrgica (198, 232, 235) Outra comparação descabida é a alegação que na cirurgia o procedimento é único, estanque e na endoscopia se necessita em média 1,6 CPER para limpar-se a via biliar principal. Isto "teoricamente" aumentaria em 60% a mortalidade, segundo alguns autores (232). Aí reside outro erro, pois, virtualmente, todas as séries computam a mortalidade do tratamento endoscópico, ou a mortalidade hospitalar, ou, como as mais modernas, que utilizam a mortalidade em 30 dias. Ou seja, necessitar-se de 1 ou 3 CPER para limpar a via biliar carrega consigo apenas um único número: a morbimortalidade do "tratamento endoscópico" e não, a mortalidade por "sessão" de CPER. Isto é bem exemplificado em nosso estudo, onde não foi observada uma maior morbimortalidade com o aumento do número de "sessões de CPER" para se limpar a via biliar (58, 67, 154, 159, 232, 297). Além disso a mortalidade do procedimento depende da papilotomia em si e esta é efetivada, em geral, na primeira CPER. Os riscos de se realizarem uma CPER num paciente já papilotomizado são os inerentes à endoscopia (perfuração, por exemplo) ou à sedação. Pancreatite não ocorre, a não ser que haja manipulação da via pancreática.

Ponchon e cols., relatam 1,4% de mortalidade e 7,2% de morbidade em 54 pacientes que sofreram o procedimento combinado (endoscopia + cirurgia) (241). Um grupo de Los Angeles randomizou 52 pacientes para tratamento combinado ou apenas cirurgia no tratamento da colecistocolitíase. Nesse estudo, 12% dos

pacientes operados apresentaram cálculo residual — um índice bastante alto. No grupo tratado endoscópica e cirurgicamente a endoscopia conseguiu limpar a via biliar em apenas 65% dos pacientes — um índice baixíssimo. Além da capacidade técnica tanto dos cirurgiões, como dos endoscopistas neste estudo, alguns senões precisam ser frisados. O intervalo de tempo entre colecistectomia e CPER variou de 4 a 230 dias. Nesse período alguns cálculos vesiculares poderiam ter migrado para o colédoco. Em somente uma fração dos pacientes foram retirados os cálculos com o uso de cesta de Dormia. Nos demais, os endoscopistas deixaram os cálculos na esperança de que eles passassem para o duodeno. Além disso, apenas uma CPER por paciente fora permitida no grupo tratado por via transpapilar (304). Não cremos que os resultados desse estudo, embora prospectivo, possam nos auxiliar em alguma conclusão; os resultados (tanto da endoscopia, como da cirurgia) divergem radicalmente dos dados expostos na literatura (16).

Outro grupo americano analisou retrospectivamente 70 pacientes tratados por CPER e 34 por exploração cirúrgica das vias biliares (136). Mais uma vez, cirurgiões americanos obtiveram 12% de cálculos residuais após coledocolitotomia. No grupo tratado por CPER pré-operatória apenas em 53% dos pacientes a via biliar foi limpa. Em 8% houve limpeza parcial da via biliar, mesmo após uma média de 1,5 CPER por paciente. Houve 17% de morbidade, dos quais 10% por hemorragia, na qual a metade dos pacientes necessitou, pelo menos, 2 unidades de sangue. Os resultados da CPER nessa série também são diametralmente opostos a quaisquer séries de casos apresentados por endoscopistas. Na nossa série a eficiência do método endoscópico foi de 97,3%. Na literatura, a eficiência do método varia de 78 a 99%. Inclusive, o índice de hemorragia pós-papilotomia é três vezes maior que a média da literatura (295).

Stiegmann e cols., randomizaram 34 pacientes com coledocolitíase e colecistolitíase para receberem tratamento combinado ou apenas cirurgia. O pequeno número de casos arrolados deve-se, certamente, ao fato de o estudo ter sido interrompido em 1990 com o surgimento da colecistectomia laparoscópica. Os dados deste pequeno grupo de pacientes mostraram resultados iguais em ambos grupos (310).

Contrastando com estes estudos, Heinerman e cols., num estudo prospectivo, mas não randomizado demonstraram uma substancial redução da morbidade com o emprego pré-operatório da CPER (119). Outros dois estudos retrospectivos dão sustentação ao estudo austríaco, mostrando que o tratamento endoscópico diminuiu o tempo de hospitalização e a morbidade do tratamento (200, 344).

No nosso entender, o uso de procedimento combinado tende a aumentar a morbimortalidade e o custo nos pacientes mais jovens (< 50 anos), ocorrendo o contrário após os 60 anos. Entretanto todos os dados expostos acima talvez não sejam mais válidos com o surgimento da colecistectomia laparoscópica.

#### 11.6 - *A CPER na Era da Colecistectomia Laparoscópica*

A filosofia da cirurgia minimamente invasiva passou a imperar no tratamento da coledocolitíase. A exploração cirúrgica de vias biliares (a céu aberto) tem sido relegada a 3º plano, em situações onde a laparoscopia e a CPER não obtêm sucesso, ou em locais onde não haja proficiência em um dos métodos minimamente invasivos (95). O tratamento combinado chega a ser indicado por vários cirurgiões, no intuito de manter-se a recuperação rápida e a estética proporcionadas pela cirurgia minimamente invasiva. Numa pesquisa realizada com os membros da Sociedade

Americana de Cirurgiões Endoscópicos (SAGES) — 83% dos entrevistados favoreciam a limpeza endoscópica da via biliar principal previamente a colecistectomia laparoscópica. Outros 80% preferiam também o manejo endoscópico no pós-operatório caso fosse detectado algum cálculo coledociano durante a colecistectomia (35). Ou seja, o surgimento de colecistectomia laparoscópica causou, da noite para o dia, correta ou incorretamente, uma revisão de tudo que foi publicado até hoje na literatura cirúrgica. Entretanto, os pacientes que hoje se submetem à cirurgia laparoscópica são "diferentes" daqueles que se submetiam à cirurgia clássica! Por várias razões; entre elas o fato de a concomitância de coledocolitíase e colecistolitíase à colecistectomia ter se reduzido em mais de 200% após o advento da cirurgia laparoscópica. Hoje, entre 4 e 6% dos pacientes submetidos à CEL albergam cálculos coledocianos (16, 108). A média de idade dos pacientes que sofrem CEL é 10 anos inferior à média de idade dos pacientes que se submetiam à colecistectomia na era pré-laparoscópica (235). Isto não somente significa que atualmente os pacientes são operados num estágio menos avançado da doença calculosa biliar, mas também que muitos pacientes com dispepsia funcional e colelitíase assintomática são operados devido à propagação nos meios leigos da chamada "videocirurgia". Inclusive, a laparoscopia diagnóstica, um procedimento propedêutico consagrado, passou a chamar-se "videolaparoscopia". O fato de muitos pacientes com dispepsia funcional serem operados justifica o porquê da diminuição da prevalência de coledocolitíase concomitante e também a razão pela qual 20 a 50% dos portadores de cálculos vesiculares algum dia serão operados, quando apenas 10 a 20% dos pacientes com cálculo algum dia terão sintomas (102, 118, 229).

Com a CEL, ressurgiu a discussão sobre o momento da CPER no paciente que será submetido à colecistectomia. Caso a CPER seja indicada

indiscriminadamente no pré-operatório desses pacientes, a morbidade da colecistectomia aumentaria, além disso inúmeras CPER desnecessárias (com resultados verdadeiro-negativos) seriam realizadas. Assim, critérios para rastreamento de cálculos coledocianos, no intuito de indicar-se uma CPER ou mesmo uma colangiografia intra-operatória foram introduzidos. Kalil e Pereira-Lima (139) desenvolveram 5 critérios para selecionar os casos de coledocolitíase durante uma colecistectomia eletiva: atividade da fosfátase alcalina no sangue, bilirrubinas, dilatação da via biliar à ecografia, história de pancreatite e história de icterícia. Nos pacientes sem critérios alterados, nenhum apresentou coledocolitíase à colangiografia. Naqueles com um critério positivo, 3,8% apresentavam coledocolitíase. Nos pacientes com mais de 2 critérios, coledocolitíase foi encontrada em 64%. Vários outros autores chegaram a conclusões, inclusive numéricas, semelhantes (16, 67, 235). Mesmo que concordemos com a restrição ao uso da CPER pré-CEL, indicando apenas nos casos com alta probabilidade de existir coledocolitíase, cabe lembrar que em 5,8% de nossos pacientes com coledocolitíase sintomática, as "provas de função hepática" foram normais.

Para se indicar uma CPER no pré-operatório desses pacientes é necessário analisar a história natural dos cálculos assintomáticos de colédoco. Hicken e McAllister relatam necessidade de cirurgia por sintomas biliares em 60% de 152 pacientes com cálculos residuais após 1,5 ano de seguimento (123). Em 5 anos de seguimento, 94% dos pacientes estavam sintomáticos e 3,3% falecera por complicações da coledocolitíase. Por outro lado, muitos cálculos de pequeno tamanho passam espontaneamente pela papila de Vater. A pancreatite aguda biliar é um exemplo disso, sendo a frequência de coledocolitíase após uma crise de pancreatite de 15 a 20%. Isto significa que em torno de 80% dos cálculos que causaram pancreatite aguda passaram espontaneamente pela papila de Vater. Num

estudo envolvendo 285 pacientes, 12% dos pacientes que foram submetidos a colangiografia intra-operatória apresentavam cálculos de colédoco. No grupo controle, que não sofreu colangiografia todos os pacientes estavam assintomáticos 3 anos depois da cirurgia (206).

Hainsworth e cols., (113) identificaram 12 pacientes com coledocolitíase entre 109 submetidos à CEL. À CPER, realizada 4 a 96 dias após a CEL, apenas 4 apresentavam cálculos. Ou seja, 8 de 12 cálculos haviam passado espontaneamente ao duodeno.

Por outro lado, não se pode afirmar em um paciente com cólica biliar, que o cálculo de colédoco era assintomático e o de vesícula, sintomático. Por que o inverso não seria verdadeiro ? Sem dúvida, muitos cálculos passam espontaneamente pela papila de Vater, mas outros muitos permanecem no colédoco, crescem e manifestam-se por complicações anos após. Vários estudos sugerem que esta última assertiva seja verdadeira (235).

O que deve, e necessita, ser enfatizado é o que o diagnóstico de cálculos "silenciosos" da via biliar principal não deve ser exagerado, principalmente, indicando-se CPER pré-operatória sem fortes evidências da presença de um cálculo de colédoco.

Cotton apregoa o uso seletivo da CPER previamente à CEL (63, 67). Entretanto nós entendemos que os excelentes resultados da papilotomia na coledocolitíase são baseados no tratamento de pacientes sintomáticos e, em geral, com dilatação da via biliar, situação esta que minora o risco de complicações. Por exemplo, de nossos 223 casos estudados, apenas 3 se enquadrariam na situação

acima: cálculo assintomático de colédoco descoberto devido à alteração de provas de função hepática. De qualquer maneira, um recente estudo multicêntrico americano mostrou que a papilotomia apresenta baixíssima mortalidade, mesmo em pacientes com ducto biliar de calibre normal (67).

Num estudo de "análise de decisão" (decision analysis) baseado em metanálise de resultados da literatura, Erickson e Carlson sugerem que o melhor momento para feitura de uma CPER seja após a CEL (86).

O tratamento laparoscópico da coledocolitíase evolui a olhos vistos. Novas tecnologias são incorporadas e mais e mais cirurgiões adquirem o domínio da técnica. Os resultados das séries publicadas até 1992-1993 representam a "Idade Média" nessa área, como afirmam Strasberg e Soper (314). Exemplo disso, é a revisão de literatura feita por Perissat e cols. (235) que reuniram apenas 4 séries de casos que haviam tratado mais de 5 pacientes por coledocotomia laparoscópica até 1993.

De Paula e cols., (77) de Goiânia, trataram 114 pacientes com coledocolitíase através de métodos via laparoscopia. A abordagem transcística foi aplicada em 89% dos pacientes e coledocolitotomia laparoscópica em 6%. Litotripsia mecânica ou eletro-hidráulica foi necessária em 10 pacientes. O procedimento foi bem sucedido em 94% dos pacientes tratados, mas em 81,5% do total das amostra. Cabe dizer que a média de idade da amostra (51 anos) é 15 anos mais jovem que a por nós relatada, bem como da maioria das séries que descrevem os resultados da papilotomia endoscópica (58, 235, 256). Além disso, esses autores excluíram 16 pacientes (14,1% da amostra) por manifestarem colangite e/ou pancreatite à apresentação clínica. Em nossa série, 34% (mais que o dobro) dos pacientes apresentavam

colangite ou pancreatite como manifestação da coledocolitíase. Desta maneira, mais uma vez, fica claro que os pacientes abordados cirúrgica ou laparoscopicamente se encontram num espectro menos grave da doença que os pacientes tratados por via endoscópica.

Embora ainda praticada em poucos centros (aliás como a própria papilotomia endoscópica), alguns laparoscopistas excepcionais têm conseguido sucesso no tratamento da coledocolitíase em mais de 90% das oportunidades (47, 236, 274). As limitações da técnica transcística, seja com o auxílio de coledoscopia ou fluoroscopia, são sua dificuldade em tratar pacientes com cálculos > 8mm, aqueles com litíase intra-hepática, ou com litíase acima da inserção do ducto cístico no colédoco, além daqueles com numerosos cálculos (mais de 3) de colédoco. Para o tratamento desses últimos casos, de Paula desenvolveu a papilotomia "anterógrada" (via laparoscópica) (76). Técnicas de litotripsia mecânica ou eletro-hidráulica por via transcística, a exemplo da via transpapilar, têm sido desenvolvidas para solucionar a limitação de apenas se manejarem cálculos pequenos (< 8mm) através dessa técnica (268). Entretanto, cabe lembrar que a grande maioria dos cirurgiões que hoje realizam a CEL não dominam as técnicas laparoscópicas de tratamento da coledocolitíase descritas acima.

A coledocotomia ou mesmo anastomoses bilio-digestivas por via laparoscópica também têm sido empregadas em alguns poucos centros de referência (22, 77, 268). Berthon refere sucesso em 27 de 29 (93%) casos tratados por coledocotomia laparoscópica, com mortalidade zero. Entretanto esse autor selecionou apenas casos de cálculos pequenos e em pacientes com menos de 60 anos (22). Ferzli e cols., também referem 92% de sucesso com mortalidade zero em 24 pacientes (94).

Comparações entre métodos laparoscópicos e endoscópicos são difíceis de realizar, pois ambas técnicas, em geral, tratam distintos grupos de pacientes com a mesma doença. Na série por nós examinada, 220 de 223 pacientes tinham manifestação clínica de coledocolitíase. Nas séries laparoscópicas, esses cálculos, em geral são um achado à colangiografia intra-operatória. Isso é bem exemplificado por duas grandes séries francesa e australiana. Millat e cols., trataram 121 casos consecutivos com coledocolitíase descoberta à CEL, com sucesso de 81% na limpeza da via biliar principal (199). Rhodes refere 92% de sucesso em 129 pacientes com média de idade de 47 anos e com cálculos descobertos durante a CEL. Ou seja, mais uma vez pacientes mais jovens e "menos doentes" são selecionados para serem tratados pela via laparoscópica (250).

A abordagem transcística da via biliar empregada na imensa maioria dos pacientes destes dois estudos só seria possível em 34% dos pacientes tratados durante 1993 pelo grupo de Sohendra (24) usando, como critérios de factibilidade da abordagem laparoscópica pacientes com cálculos menores que 1cm, menos de 4 cálculos por paciente e cálculos localizados distalmente à inserção do cístico. Certamente os pacientes tratados por esse eminente grupo de Hamburgo não representam a população geral de pacientes com coledocolitíase, havendo um grande viés de referência, entretanto essa situação frisa o quão opostos são os pacientes tratados pela endoscopia e pela laparoscopia.

Em nosso estudo, cada paciente apresentava em média 3,6 cálculos, sendo o tamanho médio dos cálculos de 1,1cm. Ou seja, adotando-se esses mesmos critérios nem metade dos pacientes por nós avaliados poderiam ser submetidos ao tratamento laparoscópico.

Numa compilação de dados da literatura, utilizando diversas técnicas laparoscópicas Salm e cols. referem 77% de sucesso da laparoscopia no tratamento da litíase da via biliar principal (268).

No nosso entender, os resultados das técnicas laparoscópicas e endoscópicas não dependem somente da seleção de pacientes mas também da seleção dos médicos que empregam esses métodos. Assim sendo, a abordagem minimamente invasiva da coledocolitíase deve se basear, principalmente, na proficiência adquirida pelos médicos locais. A disponibilidade de proficiência e experiência em ambos métodos favorece o diagnóstico intra-operatório e o manejo laparoscópico da coledocolitíase. Caso essa falhe, a CPER deve ser usada no pós-operatório. A ausência de proficiência em um, ou nos dois métodos favorece o uso da CPER pré-operatória, em casos selecionados com alta probabilidade de coledocolitíase.

#### **11.7 - Recidiva a longo Prazo de Patologia Biliopancreática em Pacientes Tratados para Coledocolitíase**

A eficácia a longo prazo da papilotomia endoscópica permanece controversa e posta em dúvida, principalmente, na literatura cirúrgica (232, 238).

Embora exista uma farta literatura sobre os resultados imediatos da papilotomia endoscópica para o tratamento da coledocolitíase, menos de 16 estudos analisaram a médio ou longo prazo os resultados desse procedimento (Ver Tabelas 7 e 8). Muitos desses estudos são metanálises, cujos dados provêm de questionários enviados a diferentes serviços (267, 279, 280, 281). Ou seja, além de inconfiáveis pelo altíssimo índice de perdas na amostra, esses resultados não foram averiguados pelos próprios autores, mas sim, descritos por outros Serviços. Por exemplo, Seifert

obteve seguimento em 1050 de 9041 pacientes de diferentes serviços alemães num estudo e em 768 de 10177 noutra trabalho (280, 281).

Em nosso estudo, ocorreram 6,5% de perdas. Um índice bastante baixo em comparação a outros estudos e, acima de tudo, epidemiologicamente correto. Hawes e Cotton (116), num dos mais bem elaborados estudos de seguimento a longo prazo, referem 29% de perdas, 6 a 11 anos após a intervenção endoscópica. Em estudo publicado recentemente e autoproclamado como o seguimento mais longo e mais completo até hoje realizado, o grupo de Liguory sofreu 7,7% de perda amostral (243).

Três estudos a longo prazo (255, 258, 262) analisaram a mesma coorte de pacientes. Ainda, vários outros são baseados em questionários enviados a pacientes ou aos seus respectivos médicos generalistas, inquirindo se houve melhora, piora ou inalteração dos sintomas (84, 255, 258, 262, 267, 279, 280, 281). Sintomas de origem biliar ou pancreática quase nunca são crônicos, mas sim esporádicos, embora possam ocorrer repetidamente. Portanto, saber se houve melhora dos sintomas 3 ou 4 anos após a retirada de um cálculo coledociano não procede.

TABELA 7

Resultados\* a longo prazo da papilotomia endoscópica no tratamento da coledocolitíase em pacientes com vesícula biliar deixada *in situ*.

Referência	Nº de Pacientes	Tempo Médio de Seguimento (anos)	RSB (%)
Martin (189)	61	2	0
Surick (316)	25	1,2	20
Worthley (343)	18	0,8	33,3
Riemann (255)	206	2,9	18,9
Dresemann (84)	185	3,04	16,9
Escourrou (87)	130	3,5	12,3
Ingoldby (131)	186	2,7	9,6
May (192) metanálise	519	2,75	9,2
Ikeda (130)	31	3,7	16
Seifert (279) metanálise	284	4	10,9 - 28,3
Seifert (280, 281) metanálise de centros alemães	459	4	10,8
Rösch (262)	101	3	22
Riemann (258)	184	4,5	16,3
Sahel (267) metanálise de centros mundiais	5698	1	6
Farkas (91)	100	1,3	5
Prat (243)	9	11	?
Presente Estudo	93	8,8	20,4

\* Inclui apenas estudos publicados.

TABELA 8

Resultados \* a longo prazo da papilotomia endoscópica no tratamento da coledocolitíase em pacientes colecistectomizados.

Referência	Nº de Pacientes	Tempo Médio de Seguimento (anos)	RSB (%)
Prat (243)	115	11	7,8
Hawes (116)	115	8	13
Escourrou (87)	96	3,5	5,2
Sahel (267) metanálise de centros japoneses, franceses, alemães e brasileiros	6054	1,5	5,1
Riemann (258)	340	4,5	8 - 21,5
Rösch (262)	248	3	4 - 12,9
Seifert (280,281) metanálise de centros alemães	2646	3	6 - 27,3
Seifert (279) metanálise	490	4	7,7 - 27,2
Ikeda (130)	237	3,7	4
Jacobsen (133)	52	4	8
Tham (320)	30	8	10
Kullman (146)	128	4,8	5,9
Presente estudo	108	8,8	11,1

\* Inclui apenas estudos publicados.

Entre 7 e 10,5 anos após o tratamento endoscópico da coledocolitíase, 15,42% de nossos pacientes apresentaram algum tipo de RSB. Contudo, apenas 8

(3,98%) dos pacientes necessitaram ser operados ao longo do seguimento. Todos os outros 23 casos de RSB tiveram solução de seu problema com tratamento clínico ou endoscópico. Todos os pacientes que necessitaram de cirurgia no decorrer do seguimento tiveram alta hospitalar com a vesícula *in situ*, após a extração endoscópica dos cálculos de colédoco. Entre os pacientes colecistectomizados, nenhum necessitou de correção cirúrgica em caso de recidiva da sua patologia.

O grupo do Hospital Middlesex de Londres seguiu, por uma média de 8 anos após a papilotomia, 115 pacientes já colecistectomizados. Apenas 1 paciente necessitou de intervenção cirúrgica no seguimento e esta não preveniu novas crises de colangite (116).

O emprego da papilotomia como único tratamento em pacientes com colecistocolédocolítíase, ou seja, sem colecistectomia *a posteriori*, tem sido apregoado por diversos autores naqueles pacientes mais idosos ou com doenças concomitantes graves (84, 87, 91, 131, 189, 192, 255, 258, 262, 316 ). Isto seria baseado no alto risco da cirurgia biliar naqueles pacientes com mais de 70 anos (233) . Além disso, em várias séries de casos da literatura endoscópica, a maioria dos pacientes analisados é referida pelos próprios cirurgiões, que consideram esses pacientes inadequados para o tratamento cirúrgico (58, 74, 116, 189).

Excetuando o estudo publicado por Siegel e cols., (291) o estudo por nós realizado é a série com seguimento de pacientes papilotomizados e deixados com a vesícula *in situ* mais longa da literatura médica (Tabela 7). RSB ocorreu em 19 de 93 (20,4%) pacientes seguidos. Oito desses 93 (8,6%) necessitaram colecistectomia no decorrer desse período.

Na publicação de Siegel, aquele autor, como sempre, relata dados de morbimortalidade baixíssima, inclusive a longo prazo (mortalidade em 30 dias de 0,15%). Estes autores referem ainda ter seguido 337 pacientes deixados com a vesícula *in situ* por 8 a 13 anos, dos quais apenas 2 apresentaram complicações biliares (0,59%). Os autores não esclarecem o índice de perdas na amostra, apenas referem que o seguimento não foi completo. Muitos autores criticaram e duvidaram dos resultados dessa série, a tal ponto de não incluí-la em metanálise (116, 192).

A frequência de RSB em pacientes deixados com vesícula *in situ* em nossa série é maior que a grande maioria dos estudos publicados (84, 87, 91, 130, 131, 189, 192, 255, 258, 267, 280, 281, 316, 343); entretanto, o tempo de seguimento avaliado é praticamente o dobro daquele obtido pelo estudo com maior seguimento registrado. Neste último estudo, Riemann e cols. (258) seguiram 184 pacientes com vesícula biliar deixada *in situ* por 4,5 anos em média, ocorrendo RSB em 16,3%. No estudo, a RSB era referida como piora ou manutenção dos sintomas. Rösch e cols., analisando parte da coorte do estudo anterior, observaram 22% de manutenção ou piora dos sintomas em 101 pacientes seguidos por 3 anos em média (262). Apenas Seifert (279) relata uma prevalência de RSB maior que a por nós referida. Nesse trabalho, dados de vários centros foram aglutinados, obtendo-se um seguimento médio de 4 anos para 770 pacientes. Nos pacientes que foram reinvestigados através de colangiografia - o exame padrão-ouro para diagnóstico da coledocolitíase - 28,3% apresentaram RSB no período de estudo. Entretanto se considerarmos a resposta a questionário (presença ou não de sintomas), apenas 10,9% apresentaram RSB. Isso significa que a verdadeira frequência de RSB neste estudo se situa entre 10,9% e 28,3%. Se considerarmos apenas os dados dos pacientes em que foi feita reinvestigação radiológica, estaremos incorrendo num grande viés de amostragem, pois pessoas assintomáticas em nenhum serviço do mundo são submetidas à CPER

de controle, anos após uma papilotomia. Tal postura médica seria completamente anti-ética devido ao risco existente, embora pequeno, da CPER. Assim sendo, séries que computam apenas pacientes investigados radiologicamente tendem a apresentar maior frequência de patologias, pois os pacientes sintomáticos são os que são submetidos à CPER.

As maiores séries de pacientes (192, 279, 280, 281, 267) provêm de inquéritos multicêntricos (267, 279, 280, 281) ou são metanálise (192). Esses dados não são confiáveis, pois as definições de RSB, tempo de seguimento, modo como foi feito o seguimento variam de serviço a serviço, estudo a estudo. Além disso, esse tipo de estudo está propenso a padecer de uma grande perda amostral.

Um estudo que merece análise especial, pelo fato de ser prospectivo, ao contrário de todos estudos citados nas Tabelas 7 e 8, é o do grupo do Hospital Clinic de Barcelona (317). Estes autores (317) randomizaram 98 pacientes para receber tratamento endoscópico da coledocolitíase e vesícula biliar deixada *in situ* ou cirurgia convencional. Dos 46 pacientes submetidos à papilotomia que foram seguidos por 1,3 ano, 21% apresentaram RSB. Ou seja, uma prevalência de RSB em 1,3 ano superior à por nós observada em 8,8 anos. A mortalidade em 30 dias do grupo tratado endoscopicamente foi de 6%, 7 vezes superior a por nós averiguada e 6 a 12 vezes maior que a média da literatura (16, 58, 295). De 48 pacientes randomizados para receber papilotomia, a metade apresentava realmente coledocolitíase à colangiografia, entretanto todos, independentemente da presença de cálculos, foram papilotomizados. Cremos ser este, um grave erro de conduta executado pelos autores, pois a papilotomia é cirurgia com morbimortalidade definida, não devendo ser executada desnecessariamente. Houve 6 falhas primárias da CPER: 3 por não canulação da papila, 2 pela presença de gastrectomia à Bilroth

II (os dados foram analisados em intenção de tratamento) e I por tratar-se de cálculo gigante. Os autores não realizaram litotripsia mecânica.

Entre o grupo tratado cirurgicamente, 4% dos pacientes faleceram e cálculos residuais foram deixados em 6% dos pacientes. Os autores concluíram que ambos métodos apresentaram riscos iguais, não sendo justificado não indicar cirurgia em pacientes acima de 70 anos com vesícula *in situ*.

Creemos que a disputa entre cirurgiões e gastroenterologistas têm apresentado resultados frutíferos, no sentido de progresso e melhora do cuidado médico com o desenvolvimento de novas tecnologias ou com o aprimoramento de "antigas" técnicas, como a cirurgia. Entretanto, cabe esclarecer que em estudos realizados por cirurgiões, a papilotomia apresenta resultados catastróficos, sendo verdadeira a recíproca, quando endoscopistas lideram trabalhos em que há o envolvimento da cirurgia.

Entre os 108 pacientes colecistectomizados - 54 colecistectomizados na mesma internação e 54 com cálculos residuais ou recidivantes - 11,1% apresentaram recidiva de patologia biliar ou pancreática num seguimento entre 7 e 10,5 anos (média de 8,8) após a extração duodenoscópica de cálculos da via biliar principal. Nenhum desses pacientes necessitou de intervenção cirúrgica para resolução de sua doença nesse período de seguimento.

Outros estudos, todos retrospectivos como este apresentaram números comparáveis aos nossos (Tabela 8). A RSB após papilotomia variou de 4 a 27,3%. Índices de RSB superiores ou próximos a 20% são encontrados apenas em estudos com seguimento colangiopancreatográfico, devido ao vício de amostragem já

largamente por nós abordado (258, 279, 280, 281). Talvez estudos baseados em questionários, sem entrevista dos pacientes também superavaliem a real incidência de RSB, pois pacientes com sintomas são sabidamente mais propensos a responder a esses questionários (116).

Por exemplo, Riemann e cols. (258) reavaliaram 340 pacientes com cálculo residual/recidivante, tratados endoscopicamente, após 2 a 9 anos de seguimento (média de 4,5); 15% permaneciam com os mesmos sintomas e 3% referiam piora dos sintomas. Cento e vinte e um dos 340 pacientes foram submetidos à CPER no seguimento, esta demonstrando coledocolitíase em 23 e estenose da papila em 3. O espectro dos pacientes submetidos a "controle radiológico", em relação a seus sintomas, não é esclarecido neste estudo. Assim, a RSB neste estudo pode ser de 8% (26 recidivas em 340 pacientes), ou 21% (26/121). Mais ainda, se considerarmos a resposta a questionários (piora-melhora de sintomas) ela seria de 18% (15% + 3%).

Hawes e cols. (116), após seguirem por 6 a 11 anos (média de 8) 115 pacientes colecistectomizados, relatam 13% de RSB. Prat e cols. (243) seguiram outros 115 pacientes com menos de 70 anos de idade no momento da CPER por 11 anos em média (23% dos pacientes já haviam falecido no momento da averiguação dos dados). Todos apresentavam coledocolitíase residual ou recidivante e 7,8% sofrera alguma RSB até o final do seguimento. Tham e cols. (320) relatam 10% de RSB após 8 anos em 30 pacientes jovens submetidos ao tratamento endoscópico de coledocolitíase. Ou seja, o mesmo espectro de pacientes que hoje se submete à CEL.

Estudos com seguimento mais curto (entre 1,5 e 4,8 anos) relatam RSB em torno de 5% dos pacientes seguidos (87, 133, 146, 262). Estudos em populações japonesas também revelam uma menor RSB (130).

Alguns trabalhos apresentados em congresso merecem comentários (as Tabelas 7 e 8 incluem exclusivamente estudos publicados). O grupo de Amsterdam avaliou retrospectivamente 100 pacientes submetidos à papilotomia entre 1976 e 1980. Todos deveriam apresentar coledocolitíase residual/recidivante ou ter sido colecistectomizados até 2 meses após a CPER além da idade inferior a 60 anos no momento da CPER. Houve 9% de perdas e após um seguimento mediano de 15 anos (elastério de 3 a 18 anos), 24% dos pacientes desenvolveram um total de 36 complicações biliares. Um paciente necessitou de cirurgia após insucesso do tratamento endoscópico (21).

É reconhecido, embora não tenha sido demonstrado cientificamente, que pacientes com ductos biliares dilatados tenham maior tendência a apresentar coledocolitíase recidivante, devido à estagnação do fluxo biliar nesses pacientes (116). Em nosso estudo, 25% dos pacientes com VBP  $\geq$  13mm recidivaram, ante 10,9% dos com VBP  $<$  13mm ( $p < 0,05$  regressão multivariada de Cox). Essa diferença se acentua quando comparamos os pacientes com VBP  $\geq$  15mm com os com via biliar  $\leq$  10mm (normal até 8mm); 29,3% daqueles recidivaram, ante 10,7% destes ( $p < 0,03$ , regressão multivariada de Cox). Esta diferença se acentuaria ao custo de menor RSB nos pacientes com ductos finos, caso excluíssemos os pacientes deixados com vesícula *in situ* ou considerássemos apenas coledocolitíase como RSB. Entretanto, fragmentando a amostra, perderíamos poder estatístico.

Aqui cabe esclarecer, que vias biliares dilatadas são bem mais freqüentemente encontradas em pacientes idosos (116, 243, 251). Desta maneira, a recidiva de litíase de colédoco seria menor em pacientes mais jovens, como os hoje submetido à CEL, devido ao calibre normal ou próximo do normal do colédoco. A papilotomia endoscópica secciona o músculo circular que compõe o esfíncter, teoricamente

destruindo sua função reguladora da liberação de secreção biliar e também sua função de barreira à entrada de germes na via biliar. Um esfíncter biliar anatômico está presente em todas as pessoas, enquanto que o esfíncter pancreático encontra-se presente em 1/3 dos seres humanos e um esfíncter comum a ambos ductos, em 1/6 da população (328). Staritz e cols., através de medidores de pressão inseridos por via transpapilar, verificaram que 6 semanas após uma papilotomia, em torno da metade dos pacientes ainda preservavam alguma função esfíncteriana (306). Geenen e cols. observaram que embora o comprimento da incisão diminuísse significativamente um ano após a papilotomia, o gradiente de pressão colédoco-duodenal e a pressão basal permaneciam bastante diminuídas (101). Outros autores observaram restituição completa da função esfíncteriana após a papilotomia em 3 de 16 pacientes seguidos por 2,5 anos, ausência de gradiente de pressão colédoco-duodenal e pressão basal em 8, e outros 5 com diminuição acentuada do gradiente de pressão (328). Van Berkel e cols. verificaram ausência de gradiente de pressão colédoco-duodenal e ausência de pressão basal em 8 pacientes avaliados 15 anos após a papilotomia. Apesar disso culturas de bile foram positivas em apenas 2 desses pacientes (331).

Finalmente, autores de Salzburg medindo a pressão de maneira retrógrada (via laparoscópica) não observaram diferença nas pressões pré e pós-papilotomia endoscópica (120). Cabe dizer, que os resultados desses autores divergem completamente dos dados expostos acima, talvez porque o método de medição das tensões tenha sido outro, ou, mais dificilmente, porque estes autores sempre empregaram uma papilotomia curta (< 9mm).

Assim sendo, a função reguladora e protetora do esfíncter de Oddi é perdida na maioria das vezes após uma papilotomia endoscópica, tal qual ocorre após uma piloesfíncteroplastia cirúrgica.

Bacterobilia 6 a 36 meses após uma papilotomia foi observada em 14 de 20 (70%) pacientes, que apresentavam bile estéril previamente à papilotomia. Da mesma forma, 19 de 25 (76%) pacientes passaram a apresentar bile contaminada após uma papiloesfincteroplastia trans-abdominal (109).

A coledocoduodenostomia e a coledocojejunostomia deixam um segmento de via biliar não funcionando, distal à anastomose. Apesar do potencial litogênico e colangítico deste segmento não funcionando de colédoco, nestas duas anastomoses bilio-digestivas, colangite não se desenvolve, a não ser que haja estenose das anastomoses. Mesmo após coledococolostomia feita em cães, não se observou colangite, desde que as anastomoses estivessem patentes (109).

A função vesicular não é significativamente alterada após uma papilotomia (318). Holbrook e cols., observaram atividade isotópica à cintilografia na vesícula biliar em 70% de um grupo de pacientes papilotomizados (125).

A papilotomia previne o refluxo biliar à vesícula e ao mesmo tempo favorece seu esvaziamento, pois alivia o obstáculo que é o esfíncter de Oddi. Ao mesmo tempo, verifica-se um maior "turnover" de ácidos biliares, mas esta diminuição no pool de ácidos biliares não aumenta a saturação de colesterol na vesícula, pois há um menor tempo de permanência da bile na vesícula após uma papilotomia (273, 318). Portanto o temor pelos efeitos a longo prazo da ablação do esfíncter de Oddi nesses pacientes parece não ser justificado.

De acordo com o esperado, a presença de vesícula biliar na alta hospitalar do paciente foi um fator prognóstico associado a uma RSB mais freqüente. O risco relativo de ocorrer RSB nos pacientes deixados com vesícula *in situ*, em relação aos

colecistectomizados, medido por análise multivariada por regressão de Cox, foi de 2,18 (CI = 1,04 - 4,59,  $p < 0,05$ ). Esse fato é corroborado por outros autores, (318) e negado por poucos (23,30,33).

A obstrução do ducto cístico por um cálculo, representada colangiograficamente por um colecistograma retrógrado negativo, também tem sido implicada como um fator preditivo de RSB, principalmente de colecistite aguda ou de cólica biliar (10, 343).

Em nosso estudo um colecistograma retrógrado negativo não se mostrou um fator prognóstico associado à RSB.

No estudo de Worthley e Toouli (Ref) estes autores avaliaram 20 pacientes com coledocolitíase tratados endoscopicamente, dos quais 12 apresentavam ducto cístico permeável. Desses 12 casos, 2 foram operados pela persistência de sintomas na mesma internação da feitura da papilotomia e 10 foram seguidos por 7 meses em média. Dos 8 pacientes com colecistograma retrógrado negativo, 6 apresentaram RSB durante o seguimento, 5 por colecistite e 1 paciente por estenose de papila. Nenhum dos 10 casos com colecistograma retrógrado positivo recidivou até o final do seguimento (os 2 pacientes operados na mesma internação foram excluídos da análise a longo prazo). Os autores encontraram significância estatística na relação colecistograma retrógrado negativo - RSB. Casos esses 2 pacientes fossem incluídos e aquele paciente com estenose de papila fosse excluído do cálculo estatístico, pois o desenvolvimento de uma estenose de papila não possui relação com a obstrução do ducto cístico, haveria perda da significância estatística entre RSB e colecistograma retrógrado negativo. Vários outros autores também não encontraram relação entre

não-enchimento da vesícula biliar à colangiografia e recidiva de sintomas após papilotomia (189, 201).

Alguns autores crêem que a papilotomia por si só possa prevenir crises de colecistite aguda, pois diminuindo a pressão na via biliar, reduziria também a pressão intra-vesicular (291). Outros referem aumento da frequência de colecistite em pacientes papilotomizados (119) sem cálculos na via biliar principal, em relação àqueles com coledocolitíase. Isso sugere que a papilotomia *per se* não previniria crises de colecistite.

Seguramente um fator associado à menor recidiva de RSB é a ausência de colecistolitíase no momento da papilotomia. Benattar e cols. obtiveram seguimento em 20 de 25 pacientes que foram papilotomizados devido à coledocolitíase e que não apresentavam cálculos vesiculares. Apenas dois pacientes após um seguimento médio de 42 meses desenvolveram colecistite (18). Prat e cols. seguiram 38 desses pacientes, não observando nenhum caso em que tenha sido necessário cirurgia (243).

Não observamos na série por nós estudada uma associação entre presença de divertículo peri-papilar e RSB, embora 22,8% dos 57 pacientes com divertículo tenham apresentado RSB e 12,5% dos 114 pacientes sem divertículo tenham sofrido alguma RSB. Apesar da frequência de RSB nos pacientes com divertículo ser quase o dobro da do grupo sem divertículo, essa diferença não foi estatisticamente significativa, sequer em análise univariada.

A associação de cálculos primários de colédoco e divertículos peri-papilares tem sido defendida por alguns autores (11, 175, 271). Num estudo francês (11), 40% dos pacientes tratados endoscopicamente por cálculos de colédoco apresentavam

divertículo justapapilar. Sandstad e cols. verificaram que 2 de 17 pacientes com cálculos coledocianos de colesterol apresentavam divertículo duodenal, ante 22 de 42 pacientes com cálculos pigmentares marrons (271). Esses autores concluíram por uma associação positiva entre divertículos e cálculos coledocianos primários.

Embora não tenhamos comprovado estatisticamente esse fato, cremos que deva ocorrer uma associação entre cálculos primários de colédoco e divertículos peripapilares. Essa não significância estatística pode ter sido consequência de um erro tipo II (tamanho da amostra) ou pelo fato de não termos distinguido cálculos marrons de cálculos de colesterol, já que aqueles primários de colédoco é que realmente estão associados a divertículos duodenais.

Uma tendência entre pancreatite e menor RSB foi por nós observada. Acreditamos que a pancreatite biliar tratada por remoção endoscópica de cálculos de colédoco realmente não "proteja" um paciente quanto a uma RSB. Essa quase associação entre pancreatite e menor RSB pode ter sido influenciada pelo fato da grande maioria desses pacientes terem sido colecistectomizados na mesma internação.

Vários outros fatores analisados como tamanho de cálculos, números de cálculos, etc. . . não estiveram associados a uma RSB. Mayenberger e cols. observaram 5% de RSB após um seguimento médio de 5 anos em 50 pacientes com cálculos difíceis de colédoco tratados por meio de papilotomia e ESWL. Ou seja, números semelhantes a várias séries (Tabelas 7 e 8) com tempo de seguimento similar, nas quais mais de 90% dos pacientes não apresentavam cálculos difíceis (193).

Para julgar as vantagens e desvantagens a longo prazo da papilotomia endoscópica para o tratamento da coledocolitíase, faz-se necessário compará-las com as complicações a longo prazo das técnicas cirúrgicas tradicionais de limpeza da via biliar principal, já que, pela juventude do método, não existem resultados a longo prazo de pacientes tratados laparoscopicamente. Idealmente, este deveria ser um estudo prospectivo, randomizado, comparativo entre cirurgia e endoscopia, preferencialmente em pacientes com menos de 60 anos e que se fizesse um seguimento de pelo menos 7 anos. Infelizmente, este estudo não existe e talvez jamais venha a existir. Portanto ao compararmos os méritos e deméritos de ambos métodos a longo prazo, devemos nos ater às séries de casos já publicadas por cirurgiões e endoscopistas.

TABELA 9

Tratamento da coledocolitíase: resultados a longo prazo das técnicas cirúrgicas de manipulação da via biliar.

Referência	Nº	Tempo Médio de Seguimento (anos)	RSB (%)
<b>REEXPLORAÇÃO DE VIAS BILIARES</b>			
Lygidakis (176)	43	10	30
Peel (220)	67	?	13,4
Allen, Way (7)	27	7,3	33
Braash (33)	37	?	36
Saharia, Cameron (266)	22	4,8	18
<b>EXPLORAÇÃO PRIMÁRIA DE VIA BILIAR</b>			
McEntee (197) (Peel)	164	7	14
Sand (270)	122	25	16
Moreaux (202)	132	5	5
<b>REEXPLORAÇÃO COM PAPILOESFÍNCTEROPLASTIA</b>			
Peel (220)	55	?	2
Thomas (323)	23	3,7	8,7
<b>EXPLORAÇÃO PRIMÁRIA COM PAPILOESFÍNCTEROPLASTIA</b>			
Cetta (49)	147	8	15,6
Ramirez (244)	135	5,8	7,0

**TABELA 10**

Resultado a Longo prazo das Cirurgias de Drenagem no Tratamento da  
Coledocolitíase

<b>COLEDOCODUODENOSTOMIA</b>			
Referência	Nº Pacientes Seguidos	Tempo Médio de Seguimento (anos)	RSB
Ramirez (245)	216	5,6	2,8 - 28,5
Sgroi (283)	36	5	16
Panis (216)	58	2,4	17,2
Lygidakis (176)	45	10	4,4
Allen, Way (7)	14	4,5	7
Thomas (323)	32	3,3	3
Parilla (218)	172	4,6	11,6
Huguier (128)	75	6,7	5,4
Parc (217)	134	5	6,7
Escudero - Fabre (89)	40	12,1	0
<b>HEPATICOJEJUNOSTOMIA OU COLEDOCOJEJUNOSTOMIA</b>			
Panis (216)	62	2,4	16,1
Bismuth (25)	62	5,5	9,7
Lane (156)	22	6	32

Também deve ser enfatizado que boa parte (54 em nossa série, 26,9% de nossa amostra seguida a longo prazo) dos pacientes tratados pela endoscopia já sofreram previamente uma cirurgia biliar, e constituem-se em complicações a longo prazo da cirurgia. Portanto, os resultados da endoscopia nesses casos devem ser comparados com os da reexploração de vias biliares e não com os da exploração primária (Tabelas 9 e 10).

A maioria das séries de casos da literatura cirúrgica não faz distinção entre pacientes operados na apresentação inicial da doença e pacientes reoperados. A prevalência de RSB em pacientes com exploração primária de vias biliares varia de 5 a 16% após um seguimento entre 5 anos - do estudo com menor índice de recidiva - e 25 anos - do estudo com maior índice de recidiva (Tabela 9) (121, 126, 219).

Entretanto, se analisarmos apenas as séries que incluíram pacientes com reexploração de vias biliares, a prevalência de RSB duplica (ver Tabela 9). Essa variou de 13,4% a 36%, após um seguimento de 4,8 a 10 anos (56, 82, 121, 127, 234). Ou seja, resultados indubitavelmente piores que os obtidos pela papilotomia endoscópica.

Ao examinarmos os resultados da exploração de vias biliares seguida de papiloesfincteroplastia ou papilotomia cirúrgica observamos que a recidiva de sintomas biliares ou pancreáticos situou-se entre 2 e 15,6% (42, 56, 115, 169). Peel e cols. relatam o menor índice de recidiva da literatura (2%); entretanto não definem quanto tempo seguiram essa amostra de 55 pacientes (56). Thomas (115) e Ramirez (169) e seus cols. respectivamente seguiram 23 e 135 pacientes por 3,7 e 5,8 anos em média. A RSB observada no estudo americano foi de 8,7% e no estudo espanhol de 7,9%. Isto é, resultados bastante semelhantes à homônima endoscópica dessa

técnica cirúrgica. Apenas os dados obtidos por Cetta destoam dos acima citados, quando 15,6% dos pacientes apresentaram RSB em 8 anos (42).

As técnicas cirúrgicas consideradas de eleição no tratamento dos pacientes com cálculos recidivantes e em pacientes com ductos dilatados são as anastomoses bilio-digestivas (coledocoduodenostomia, coledocojejunoanastomose) (148, 115, 234).

Na Tabela 10 estão listados todos os trabalhos publicados em revistas indexadas desde o ano de 1983 (fonte: Medline) que estudaram os resultados a longo prazo dos procedimentos cirúrgicos de drenagem.

A RSB (coledocolitíase, colangite, "sump syndrome") em 10 trabalhos que analisaram a coledocoduodenoanastomose, após um seguimento médio entre 2,4 e 12,1 anos, oscilou entre 0 e 17,2% (115, 126, 169, 148, 219).

Escudero-Fabre e cols. (89) relatam os melhores resultados até hoje publicados com 0% de recidiva após seguirem 40 pacientes por uma média de 12,1 anos. O único estudo prospectivo do gênero, um estudo multicêntrico francês, observou 17,2% de RSB após 2,4 anos de seguimento.

Ramirez e cols. (244) necessitaram reoperar por coledocolitíase 2,8% de seus pacientes num seguimento de 5,6 anos. Entretanto, neste estudo retrospectivo, 28,5% de seus pacientes apresentaram sintomas (dispepsia, cólica biliar, colangite) no mesmo período. Portanto, nesse trabalho a RSB verdadeira situa-se entre 2,8 e 28,5%.

Em relação às cirurgias de drenagem que utilizam o jejuno, a RSB variou de 9,7 a 32% (13,18,19). Os melhores resultados pertencem ao grupo de Bismuth, em Paris, que seguiu 62 pacientes por 5,5 anos em média, ocorrendo RSB em 9,7% dos casos.

Como se observa, examinando os resultados a longo prazo das cirurgias de drenagem, estes não diferem significativamente dos resultados obtidos com papiloesfincteroplastia ou papilotomia cirúrgicas, nem com sua homônima endoscópica - transpapilar. O espectro de pacientes envolvidos, a definição de recidiva, critérios de inclusão e exclusão e a integridade do seguimento oscilam consideravelmente de estudo a estudo, portanto é necessário enfatizar que talvez nenhum desses estudos possa ser rigorosamente comparado.

Mesmo com as ressalvas expostas acima, os resultados a longo prazo da papilotomia endoscópica se assemelham muito aos das diferentes técnicas cirúrgicas, sendo seus resultados a curto prazo, em termos de morbimortalidade, superiores aos obtidos pela cirurgia ao menos em populações com maior risco cirúrgico. Dessa maneira, o emprego da papilotomia endoscópica se justifica mesmo em pacientes com ductos dilatados, de acordo com a disponibilidade no meio, experiência e eficiência de endoscopistas e cirurgiões.

## 12. CONCLUSÕES

12.1- A papilotomia endoscópica é um procedimento seguro e eficaz no tratamento da coledocolitíase, mesmo quando empregada em uma população de alto risco cirúrgico (sucesso imediato: 97,3%; mortalidade em 30 dias: 0,89%).

12.2 - A recidiva de sintomas de doença biliar ou pancreática após um seguimento médio de 8,8 anos foi de 15,4%.

12.3 - O diâmetro da via biliar medido pela ultrassonografia, previamente à feitura da papilotomia, foi o mais importante fator prognóstico associado à recidiva de sintomas biliares, ocorrendo recorrência de doença biliar em 29% dos pacientes com diâmetro da via biliar > 15mm e em 10% dos pacientes com diâmetro da via biliar até 10mm (RR: 2,63 (CI = 1,13 - 6,13,  $p < 0,03$ ).

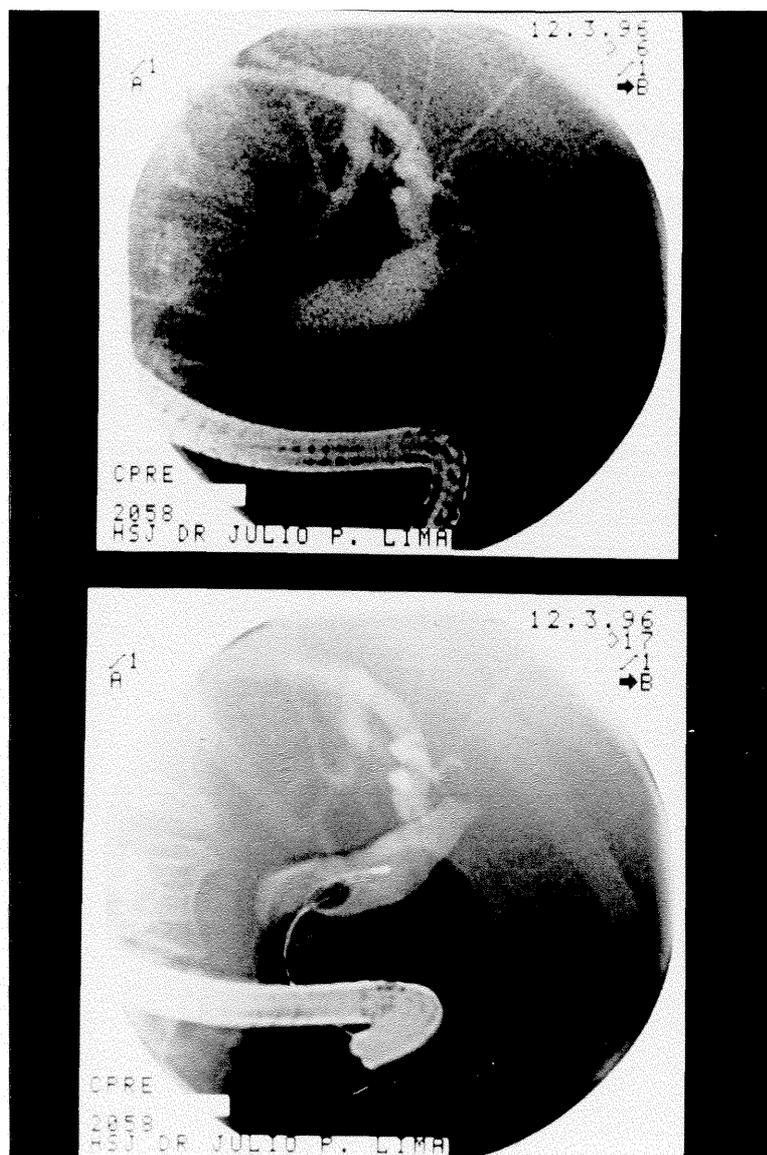
12.4 - A recidiva de sintomas biliares é mais freqüente nos pacientes deixados com vesícula *in situ* após a papilotomia, do que nos colecistectomizados (RR: 2,18 (CI = 1,04 - 4,59,  $p < 0,05$ ).

12.5 - Após análise multivariada por regressão de Cox os seguintes parâmetros examinados não estiveram associados à recidiva de patologia biliopancreática:

- presença de divertículo peri-papilar
- idade
- sexo
- tempo decorrido entre a colecistectomia e a papilotomia endoscópica (intervalo de tempo sem vesícula biliar)

- gastrectomia prévia
- parâmetros laboratoriais ("provas de função hepática")
- apresentação clínica da coledocolitíase
- enchimento da vesícula biliar durante a colangiografia (colecistograma retrógrado)
- número ou tamanho dos cálculos por paciente

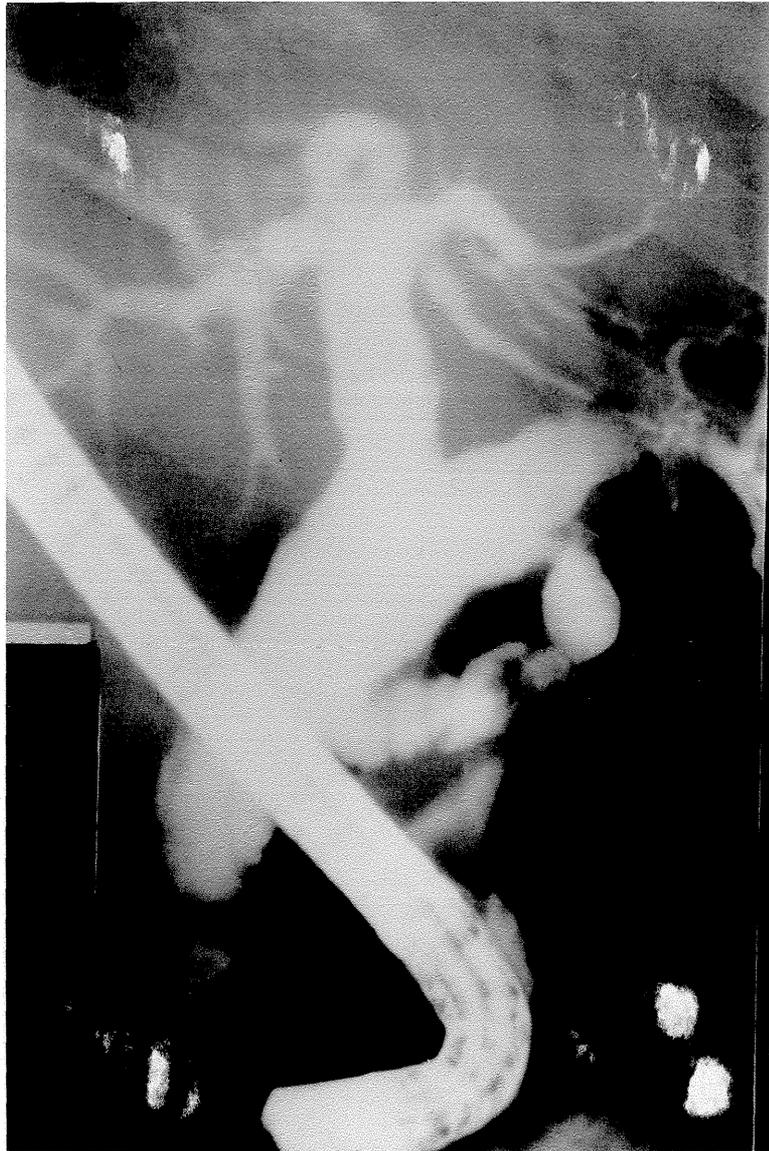
12.6 - A recorrência a longo prazo de doença biliar após a papilotomia com extração endoscópica-transpapilar de cálculos de colédoco em pacientes com litíase residual ou recidivante é absolutamente comparável aos resultados a longo prazo das cirurgias de drenagem expostas pela literatura cirúrgica. Essa situação justificaria o emprego do tratamento endoscópico da coledocolitíase nos pacientes com cálculos recidivantes e naqueles mais jovens com coledocolitíase em geral.



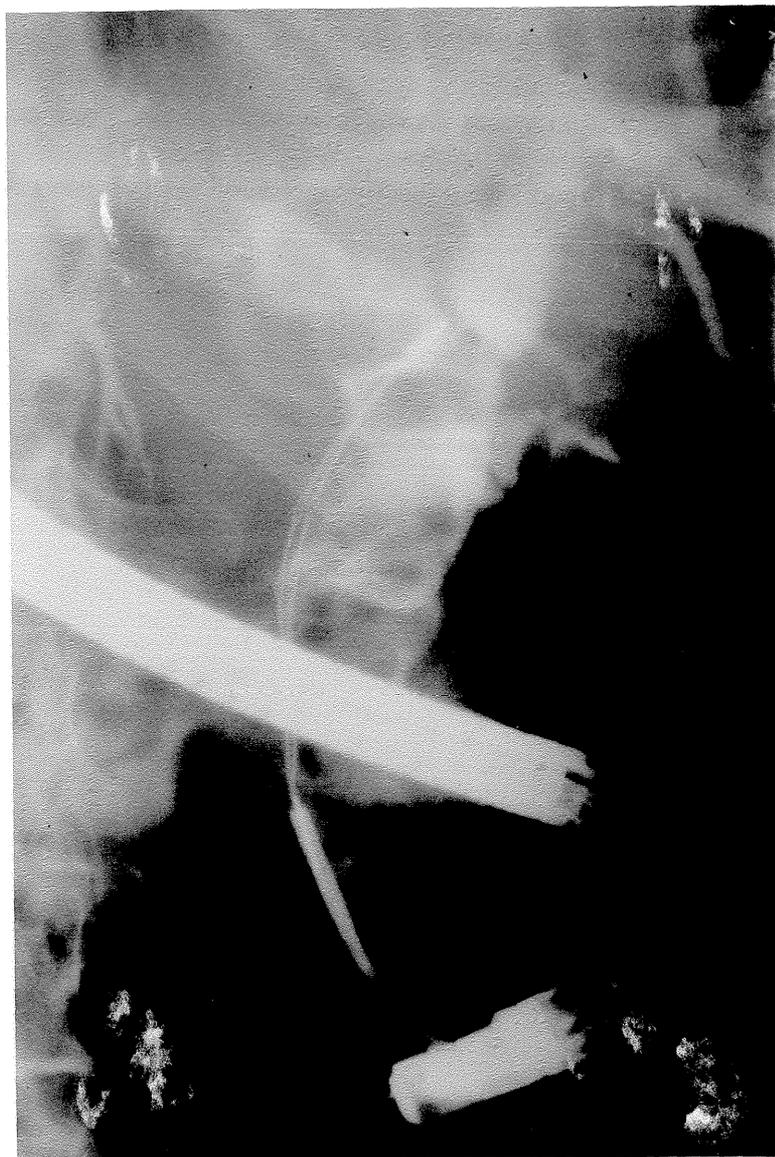
**FIGURA 7** - Incidência pósterio-anterior dos raios X. Na parte superior da figura, observa-se cálculo residual próximo ao coto cístico. A via biliar está dilatada. Na radiografia de baixo, o cálculo é aprisionado por uma cesta de Dormia após papilotomia endoscópica.



**FIGURA 8A** - Incidência pósterio-anterior dos raios X. Há dilatação da via biliar intra e extra-hepática com calculose múltipla da via biliar principal. Observa-se também cálculo no ducto hepático esquerdo.



**FIGURA 8B** - Incidência pósterio-anterior dos raios X. Mesmo caso da Figura 8A. Após 4 CPER, com auxílio de litotripsia mecânica, conseguiu-se "limpar" a via biliar.



**FIGURA 9** - Incidência pósterio-anterior dos raios X. Cálculos gigantes na via biliar principal. Não é possível a abertura da cesta de litotripsia mecânica, impossibilitando a execução do método. Neste caso, a limpeza via endoscópica da via biliar só é possível por meio de laser, litotripsia eletro-hidráulica ou ESWL.



**FIGURA 10** - Incidência pósterio-anterior dos raios X. Sonda naso-biliar *in situ* numa paciente com múltiplos cálculos e colangite.

### 13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ACOSTA J.M., LEDESMA C.L. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1974; 290: 484-88.
- 2 - ACOSTA J.M., ROSSI R., GALLI O.M.R., PELLEGRINI L.A., SKINNER D.B. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: evaluation of a systematic approach. *Surgery*, 1978; 83: 367-71.
- 3 - ADAMEK H.E., BUTTMANN A., HARTMANN C.M., JAKOBS R., RIEMANN J.F. Extrakorporale piezoelektrische Lithotripsie von intra-und extrahepatischen Gallengangssteinen. *Dtsch Med Wschr*, 1993; 118: 1053-9.
- 4 - ADAMEK H.E., BUTTMANN A., WESSBECHER R., KOHLER B., RIEMANN J.F. Clinical comparison of extracorporeal piezoelectric lithotripsy (EPL) and intracorporeal electrohydraulic lithotripsy (EHL) in difficult bile duct stones. *Dig Dis Sci*, 1995; 40: 1185-92.
- 5 - ADAMEK H.E., JAKOBS R., BUTTMANN A., GAUER E.B., KRÖMER M.V., WESSBECHER R., RIEMANN J.F. Ultraschallgesteuerte extrakorporale piezoelektrische Lithotripsie (EPL) von Gallenwegskongrementen. *Ultraschall in Med*, 1995; 16: 120-3.
- 6 - ADMIRAND W.H., SMALL D.M. The physicochemical basis of gallstone formation in man. *J Clin Invest*, 1968; 47: 1043-52.

- 7 - ALLEN B., SCHAPIRO H., WAY L.W. Management of recurrent and residual common duct stones. *Am J Surg*, 1981; 142: 41-7.
- 8 - AMOUYAL P., AMOUYAL G., LEVY P., et al. Diagnosis of choledocholithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology*, 1994; 106: 1062-7.
- 9 - ANGELICO M., DE SANCTIS S.C., GANDIHI C., et al. Spontaneous formation of pigmentary precipitates in bile salt-depleted rat bile and its prevention by mycelle-forming bile salts. *Gastroenterology*, 1990; 98: 444-7.
- 10 - ANTERI A.G., MALET P.E. Endoscopic sphincterotomy with intact gallbladder: who's left holding the bag ? *Gastroenterology*, 1989; 96: 1368-9.
- 11 - ARMSTRONG P., TAYLOR T.V., JEACOCK J., LUCAS S. The biliary tract in patients with acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg*, 1985; 72: 551-4.
- 12 - ASSOULINE Y., LIGUORY C., JUNK O., et al. Résultats actuels de la sphinctérotomie endoscopique pour lithiase de la voie biliaire principale. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993; 17: 251-8.
- 13 - BAILLIE J., RAVICH W.J. On endoscopic training and procedure competence. *Ann Intern Med*, 1993; 118: 73-4.
- 14 - BANKS P.A., BECKER J.M., SICA G.T. Acute pancreatitis. In: Pitt HA, Carr-Locke DL, Ferrucci JT. *Hepatobiliary and pancreatic disease: the team approach to management*. Little, Brown and Co. Boston, 1995; 319-28.

- 15 - BARBARA L., SAMA C., LABATE A.M.M., TARONI F., RUSTICALI A.G., FESTI T., et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmeone study. *Hepatology*, 1987; 7: 913-17.
- 16 - BARKUN A.N. Endoscopy and gallstones. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, 8th edition, Current Science, Londres, 1995; 89-100.
- 17 - BEDFORD R.A., JOHNSON G.K., GEENEN J.E., et al. Does the use of non-ionic contrast agent prevent post-ERCP pancreatitis: results of a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 1993; 39: 315(Abstract).
- 18 - BENATTAR J.M., CAROLI-BOSC F.X., HARRIS A.G., DUMAS R., DELMONT J. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients without stones in the gallbladder. *Dig Dis Sci*, 1993; 38: 2225-27.
- 19 - BERGMANN J.J.G.H.M., RAUWS E.A.J., TIJSSEN J.G.P., TYTGAT G.N.J., HUIBREGTSE K. Biliary endoprotheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointest Endosc*, 1995; 42: 195-201.
- 20 - BERGMANN J.J.G.H.M., RAUWS E.A.J., TYTGAT G.N.J., HUIBREGTSE K. A prospective randomized trial comparing endoscopic sphincterotomy with endoscopic balloon dilatation for removal of common bile duct stones: initial report. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40: 99(Abstract).

- 21 - BERGMANN J.J.G.H.M., VAN DER MEY S., RAUWS E.A.J., TYTGAT G.N.J., HUIBREGTSE K. Late complications after endoscopic sphincterotomy (EST) for bile duct stones in patients younger than 60 years. Report on 100 patients with a median follow-up of 15 years. *Gastrointest Endosc*, 1995; 41: 389(Abstract).
- 22 - BERTHON J.C. Place de la laparoscopie dans le traitement de la lithiase de la voie biliaire principale. A propos de soixantetrois cas de lithiase. *Ann Chir*, 1994; 48: 435-40.
- 23 - BINMOELLER K.F., BRÜCKNER M., THONKE F., SOEHENDRA N. Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy*, 1993; 25: 201-6.
- 24 - BINMOELLER KF, SOEHENDRA N, LIGUORY C. The common bile duct stone: time to leave it to the laparoscopic surgeon ? *Endoscopy*, 1994; 26: 315-19.
- 25 - BISMUTH H., FRANCO D., CORLETTE M.B., HEPP J. Long-term results of Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1978; 146: 161-67.
- 26 - BLACKSTONE M.G. Balloon sphincteroplasty vs. endoscopic papillotomy for bile duct stones. *Lancet*, 1993; 342: 1314-15.
- 27 - BOENDER J., NIX G.A.J.J., DE RIDDER M.A.J., et al. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 233-38.

- 28 - BOENDER J., NIX G.A.J.J., DE RIDDER M.A.J. Endoscopic papillotomy for common bile duct stones: factors influencing the complication rate. *Endoscopy*, 1994; 26: 209-16.
- 29 - BOEY J.H., WAY L.W. Acute cholangitis. *Ann Surg*, 1980; 191: 264-70.
- 30 - BONJAONDÉ J., PELLETIER G., FRITSCH J., et al. Management of clinically relevant bleeding following endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy*, 1994; 26: 217-21.
- 31 - BOUTELIER P., LAUROY L., CHAMPAULT G., KIKASSA J.C. Lithiase de la voie biliaire principale. Analyse du traitement chirurgicale de 130 cas consecutifs. *Presse Med*, 1995; 24: 164-8.
- 32 - BOZKURT T., BRAUN U., LEFERINK S., GILLY G., LUX G. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut*, 1994; 35: 1132-6.
- 33 - BRAASH J.N., FENDER H.R., BONNEVAL M.M. Refractory primary common bile duct stone disease. *Am J Surg*, 1980; 139: 526-30.
- 34 - BRANCH M.S., BAILLIE J. Endoscopic sphincterotomy: the whole truth (letter) *Gastrointest Endosc*, 1992; 38: 405-6.
- 35 - BRODISCH R.J., FINK A.S. ERCP, cholangiography and laparoscopic cholecystectomy. The Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES) opinion Survey. *Surg Endosc*, 1993; 7: 3-8.

- 36 - BRUINS SLOT W., SCHOEMAN M.N., DISARIO J.A., WOLTERS F., TYTGAT G.N.J., HUIBREGTSE K. Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications. *Endoscopy*, 1996; 28: 334-39.
- 37 - BURDITES P., CSENDES A., DIAZ J., et al. Factors affecting mortality in patients over 70 years of age submitted to surgery for gallbladder or common bile duct stones. *Hepato-Gastroenterol*, 1989; 36: 136-9.
- 38 - CAHALANE M.J., NEUBRAND M.W., CAREY M.C. Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin Liver Dis*, 1988; 8: 317-28.
- 39 - CAIRNS S.R., DIAS L., COTTON P.B., SALMON P.R., RUSSELL R.C.G. Additional endoscopic procedures instead of urgent surgery for retained common bile duct stones. *Gut*, 1989; 30: 535-40.
- 40 - CALETTI G., ODEGAARD S., RÖSCH T., SIVAK M.V., TIO T.L., YASUDA K. Endoscopic ultrasonography (EUS): a summary of the conclusions of the working party for the tenth World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, California, *Am J Gastroenterol*, 1994; (suppl): S20-S29.
- 41 - CALLEGA G., BARKIN J.S. Neoplastic conditions of the pancreatic ducts In: Silvis S.E., Rohrmann C.A., Ansel H.J., *Text and Atlas of endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, Igaku Shoin, New York, 1995; 361-83.
- 42 - CAREY M.C., CAHALANE M.J. Whiter biliary sludge ? *Gastroenterology*, 1988; 95: 508-23.

- 43 - CAREY M.C., SMALL D.M. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile: relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J Clin Invest*, 1978; 61: 998-1006.
- 44 - CAREY W.D. Indications, contraindications and complications of upper gastrointestinal endoscopy. In: Sivak MV. Ed. *Gastroenterologic Endoscopy*, WB Saunders, Philadelphia, 1987, 296-306.
- 45 - CARR-LOCKE DL. Acute gallstone pancreatitis and endoscopic therapy. *Endoscopy*, 1990; 22: 180-3.
- 46 - CARR-LOCKE DL. Role of endoscopy in gallstone pancreatitis. *Am J Surg*, 1993; 165: 519-21.
- 47 - CARROLL B.J., FALLAS M.M., PHILLIPS E.H. Laparoscopic transcystic choledochoscopy. *Surg Endosc*, 1994; 8: 310-14.
- 48 - CETTA F. The role of bacteria in pigment gallstone disease. *Ann Surg*, 1991; 213: 315-26.
- 49 - CETTA F. Do Surgical and endoscopic sphincterotomy prevent or facilitate recurrent common duct stone formation ? *Arch Surg*, 1993; 128: 329-336.
- 50 - CHANG K.K., MOL R., YAN M.P., LIN R.C., KUO J.Y., TSAI C.C. Endoscopic sphincterotomy prior to laparoscopic cholecystectomy for the treatment of cholelithiasis. *Hepato-Gastroenterol*, 1996; 43: 203-6.

- 51 - CHEN Y.K., FOLIENTE R.L., SANTORO M.J., WALTER M.H., CULLEN M.J. Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol*, 1994; 89: 327-33.
- 52 - CHUNG S.C.S., LEUNG J.W.C., LEONG H.T., LI A.K.C. Mechanical lithotripsy of large common bile duct stones using a basket. *Br J Surg*, 1991; 78: 1448-50.
- 53 - CLASSEN M. Endoscopic Papillotomy. In: Sivak M.V. Eds. *Gastroenterologic Endoscopy*, WB Saunders, Philadelphia, 1987; 631-51.
- 54 - CLASSEN M., DEMLING L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla Vateri und Steinextraktion aus dem Ductus Choledochus. *Dtsch Med Wsch*, 1974; 99: 496-7.
- 55 - CONNORS J.P., CARR-LOCKE D.L. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc Clin North Am*, 1991; 1: 27-50.
- 56 - COOPER A.D. Epidemiology, pathogenesis, natural history and medical therapy of gallstones. In: Sleisenger M., Fordtran J., eds. *Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis and management*, 5th Edition, WB Saunders, Philadelphia, 1993; 1788-1804.
- 57 - CORFIELD A.P., COOPER M.J., WILLIAMSOM R.C.N. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut*, 1985; 26: 724-7.

- 58 - COTTON P.B. Endoscopic management of bile duct stones (apples and oranges). *Gut*, 1984; 25: 587-97.
- 59 - COTTON P.B. Pre-cut papillotomy - a risky technique for experts only. *Gastrointest Endosc*, 1989; 35: 578-9.
- 60 - COTTON P.B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: Cotton P.B., Williams C.B. *Practical Gastrointestinal Endoscopy*, Eds., 3rd Edition, Blackwell Scientific Publications, Londres, 1990; 85-117.
- 61 - COTTON P.B. Therapeutic gastrointestinal endoscopy: problems in proving efficacy. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1626-8.
- 62 - COTTON P.B. Endoscopic management of biliary strictures. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.T., Williams C.B., eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, Current Science 6th Edition, Londres, 1993; 107-21.
- 63 - COTTON P.B. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 165: 474-9.
- 64 - COTTON P.B. Outcomes of endoscopic procedures: struggling towards definitions. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40: 514-8.
- 65 - COTTON PB. Toward safer endoscopic retrograde cholangiopancreatography (letter). *Gut*, 1994; 35: 284.

- 66 - COTTON P.B., BALLIE J., PAPPAS T.N., MEYERS W.S. Laparoscopic cholecystectomy and the biliary endoscopist. *Gastrointest Endosc*, 1991; 37: 94-7.
- 67 - COTTON P.B., CHUNG S.C., DAVIS W.Z., GIBSON R.M., RANSOHOFF D.F., STRASBERG S.M. Issues in cholecystectomy and management of duct stones. *Am J Gastroenterol*, 1994; 89: S169-S176.
- 68 - COTTON P.B., LEHMAN G., VENNES J., et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*, 1991; 37: 383-93.
- 69 - CRONAN J.J. US diagnosis of choledocholithiasis: a reappraisal. *Radiology*, 1986; 161: 133-4.
- 70 - DALTON H.R., CHAPMAN R.W.G. Role of biliary stenting in the management of bile duct stones in the elderly. *Gut*, 1995; 36: 485-7.
- 71 - DANI R., NOGUEIRA C.E.D. Classificação das pancreatites. In: Pereira-Lima L., *Conduas em Cirurgia Hepatobiliopancreática*. Medsi, Rio de Janeiro, RJ, 1995; 285-9.
- 72 - DANI R., PORTELLA F.W., NOGUEIRA C.E.D. Litíase biliar. In: Dani R., Paula Castro L., eds *Gastroenterologia Clínica 3ª edição*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1993; 1515-40.

- 73 - DAVIDSON B.R., LAURI A., HORTON R., BURROUGHS A., DOOLEY J. Outcome of surgery for failed endoscopic extraction of common bile duct stones in elderly patients. *Am R Coll Surg Engl*, 1994; 76: 320-3.
- 74 - DAVIDSON B.R., NEOPTOLEMOS J.P., CARR-LOCKE D.L. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gallbladder *in situ* considered unfit for surgery. *Gut*, 1988; 29: 114-20.
- 75 - DE ALMEIDA A.C., ALDEIA F.J., DOS SANTOS N.M., GRACIAS C.W. Standard surgical approaches to primary choledocolithiasis: definitive versus temporary decompression. *HPB Surg*, 1992; 6: 35-49.
- 76 - DE PAULA A.L., HASHIBA K., BAFUTTO M., ZAGO R., MACHADO M.M. Laparoscopic antegrade sphincterotomy. *Surg Laparosc Endosc*, 1993; 3: 157-60.
- 77 - DE PAULA A.L., HASHIBA K., BAFUTTO M. Laparoscopic management of choledocholithiasis. *Surg Endosc*, 1994; 8: 1399-1403.
- 78 - DEMLING L. Operative Endoskopie *Med Welt*, 1973; 24: 1253-55.
- 79 - DEMLING L., SEUBERTH K., RIEMANN J.F. A mechanical lithotripter. *Endoscopy*, 1982; 14: 100-102.
- 80 - DIEHL A.K. Epidemiology and natural history of gallbladder disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991; 20: 1-19.

- 81 - DITZEL H., SCHAFFALITZKY H., DE MICHKADELL O.B. Endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis due to choledocholithiasis. *Hepato-Gastroenterol*, 1990; 37: 204-7.
- 82 - DONOVAN J.M., CAREY M.C. Physical-chemical basis of gallstone formation. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991; 20: 54-76.
- 83 - DOWSETT J.F., VAIRA D., HATFIELD A.R.W., et al. Endoscopic biliary therapy using the combined percutaneous and endoscopic technique. *Gastroenterology*, 1989; 96: 1180-6.
- 84 - DRESEMANN G., KAUTZ G., BÜNTE H. Langzeitergebnisse nach endoskopischer Sphinkterotomie bei Patienten mit Gallenblase *in situ*. *Dtsch Med Wschr*, 1988; 113: 500-5.
- 85 - EINSTEIN D.M., LAPIN S.A., RALLS P.W., et al. The insensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. *Am J Roentgenol*, 1984; 142: 725-8.
- 86 - ERICKSON R.A., CARLSON B. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with laparoscopic cholecystectomies. *Gastroenterology*, 1995; 109: 252-63.
- 87 - ESCOURROU J., CORDOVA J.A., LAZORTES F., FREXINOS J., RIBET A. Early and late complications after endoscopic sphincterotomy for biliary lithiasis with and without the gall bladder *in situ*. *Gut*, 1984; 25: 598-602.

- 88 - ESCOURROU J., DELVAUX M., BUSCARIL L., et al. Clinical results of endoscopic sphincterotomy: comparison of two activity periods in the same endoscopy unit. *Gastrointest Endosc*, 1990; 36: 205-6.
- 89 - ESCUDERO-FABRE A., ESCALLON A., SACK J., et al. Choledochoduodenostomy. Analysis of 71 cases followed for 5 to 15 years. *Ann Surg*, 1991; 213: 635-44.
- 90 - FAN S.T., LAI E.C.S., MOK F.P.T., LO C.M., ZHENG S.S., WONG J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med*, 1993; 328: 228-32.
- 91 - FARKAS IE. Early and late results of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients with "*in situ*" gallbladder. *Endoscopy*, 1992; 24: 636-7.
- 92 - FERGUSON D.R., SIVAK M.V. Indications, contraindications and complications of ERCP. In: SIVAK MV. Eds. *Gastroenterologic Endoscopy*, WB Saunders, Philadelphia, 1987; 581-598.
- 93 - FERRARI A.P. Jr., SLIVKA A., LICHTENSTEIN D.R., CARR-LOCKE D.L. Factors affecting ERCP complications: looking backwards and forwards. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40: P20(abstract).
- 94 - FERZLI G.S., MASSAAD A., KIEL T., WORTH M.M. Jr. The utility of laparoscopic common bile duct exploration in the treatment of choledocholithiasis. *Surg Endosc*, 1994; 8: 296-8.

- 95 - FLOWERS J.L. ERCP versus laparoscopic surgery: the contest over bile duct stones. *Endoscopy*, 1996; 28: 438-40.
- 96 - FOCKENS P. Endosonography. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., Eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, 8th Edition, Current Science Ltd, Londres, 1995; 65-78.
- 97 - FORNARI F. Cirrhosis of the liver: a risk factor for the development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci*, 1990; 35: 1403-8.
- 98 - FRANK V., BOOTH M.C.L., DOER R.J., et al. Surgical management of complications of endoscopic sphincterotomy with pre-cut papillotomy. *Am J Surg*, 1990; 159: 132-6.
- 99 - FRAZEE R.C., ROBERTS J., SYMMONDS R., HENDRICKS J.C., SNYDER S., SMITH R., CUSTER M.C., STOLTENBERG P., ANOTS A. Combined laparoscopic and endoscopic management of cholelithiasis and choledocholithiasis. *Am J Surg*, 1993; 166: 702-6.
- 100 - GANC A.J., ARDENGH J.C. Indicação da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e da papilotomia endoscópica no diagnóstico e tratamento da pancreatite aguda. *GED*, 1992; 11: 75-82.
- 101 - GEENEN J.E., TOULI W., HOGAN W.J., DODA E.T., STEWART P., MAVRELIS P., RIEDEL D., VENU R. Endoscopic sphincterotomy: follow-up evaluation of the effects on the sphincter of Oddi. *Gastroenterology*, 1984; 87: 754-8.

- 102 - GIBNEY E.J. Assymptomatic gallstones. *Br J Surg*, 1990; 77: 368-72.
- 103 - GIGOT J.F., LEESE T., DEREME T., COUTINHO J., CASTAING D., BISMUTH H. Acute Cholangitis: multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg*, 1989; 209: 435-8.
- 104 - GIRARD R.M., LEGROS G. Retained and recurrent bile duct stones. Surgical or non surgical removal. *Ann Surg*, 1981; 193: 150-4.
- 105 - GOEBELL H. Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse. In: Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Eds. *Innere Medizin*, 3 ed., Urban U., Schwarzenberg, Munique, 1994; 705-18.
- 106 - GOFF J.S. Common bile duct pre-cut sphincterotomy: transpancreatic sphincter approach. *Gastrointest Endosc*, 1995; 41: 502-5.
- 107 - GOODALL R.J.R. Bleeding after endoscopic sphincterotomy. *Ann Royal Coll, Surg Engl*, 1985; 67: 87-8.
- 108 - GOTTLIEB K., SHERMAN S., LEHMAN G.A. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy*, 1996; 28: 113-130.
- 109 - GREGG J.A., GIROLANI P., CARR-LOCKE D.L. Effects of sphincteroplasty and endoscopic sphincterotomy on the bacteriologic characteristics of the common bile duct. *Am J Surg*, 1985; 149: 668-71.

- 110 - GREIG J.D., KROKOWSKI Z.H., MATHESON N.A. Surgical morbidity and mortality in one hundred twenty nine patients with obstructive jaundice. *Br J Surg*, 1988; 75: 216-9.
- 111 - GUIBAUD L., BRET P.M., REINHOLD C., ATRI M., BARKUM A.N. Diagnosis of choledocholithiasis: value of MR cholangiography. *AJR*, 1994; 163: 847-50.
- 112 - HAGEGE H., BERSON A., PELLETIER G., FRITSCH J., CHOURY A.D., LIGUORY C., ETIENNE J.P. Association of juxta-papillary diverticula with choledocholithiasis but not with cholecystolithiasis. *Endoscopy*, 1992; 24: 248-51.
- 113 - HAINSWORTH P.J., RHODES M., GOMPERTZ R.M., ARMSTRONG C.P., LENNARD T.W. Imaging of the common bile duct in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Gut*, 1994; 35: 991-5.
- 114 - HAMMARSTRÖM L.E., STRIDBECK S., IHSE I. Endoscopic sphincterotomy for bile duct calculi-factors influencing the success rate. *Hepato-Gastroenterol*, 1996; 43: 127-33.
- 115 - HARVEY P.R.C., STRASBERG S.M. Will the real cholesterol-nucleating and anti-nucleating proteins please stand-up ? *Gastroenterology*, 1993; 104: 646-50.
- 116 - HAWES R.H., COTTON P.B., VALLON A.G. Follow up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. *Gastroenterology*, 1990; 98: 1008-12.

- 117 - HAWES R.M., SHERMAN S. Choledocholithiasis. In: Hanbrich W.S., Schaffner F., Berk J.E. Bocku's. Gastroenterology, Philadelphia, WB Saunders, 1995; 1745-2779.
- 118 - HEATON K.W., BRADDON F.E.M., MOUNTFORD R.A., HUGHES A.O., EMMET P.M. Symptomatic and silent stones in the community. Gut, 1991; 32: 316-20.
- 119 - HEINERMAN P.M., BOECKL O., PIMPL W. Selective ERCP and preoperative stone removal in bile duct surgery. Ann Surg, 1989; 209 267-72.
- 120 - HEINERMAN P.M., GRAF A.H., BOECKL P.O. Does endoscopic sphincterotomy destroy the function of Oddi's sphincter ? Arch Surg, 1994; 129: 876-80.
- 121 - HENRIKSSON P., EINARSSON K., ERICSSON A., et al. Estrogen-induced gallstone formation in males. J Clin Invest, 1989; 84: 811-16.
- 122 - HESSEL S.J., SIEGELMAN S.S., McNEIL P., et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology, 1982; 143: 129-33.
- 123 - HICKEN N.F., McALLISTER A.J. Operative cholangiography as an aid in reducing the incidence of overlooked common bile duct stones. A study of 1293 cholecystectomies. Surgery, 1964; 55: 753-8.

- 124 - HINTZE R.E., ADLER A., VELTZKE W. Outcome of mechanical lithotripsy of bile duct stones in an unselected series of 704 patients. *Hepato-Gastroenterol*, 1996; 43: 473-6.
- 125 - HOLBROOK R.F., JACOBSON F.L., PEZZUTI R.T., HOWELL D.A. Biliary patency imaging after endoscopic retrograde sphincterotomy with gallbladder *in situ*. *Arch Surg*, 1991; 126: 738-42.
- 126 - HOLZBACH R.T., BUSCH N. Nucleation and growth of cholesterol crystals. Kinetic determinants in supersaturated nature bile. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991; 90: 875-89.
- 127 - HOLZBACH R.T., MARSH M., OLZEWSKI M., et al. Cholesterol solubility in bile: evidence that supersaturated bile is frequent in healthy man. *J Clin Invest*, 1973; 52: 1467-1.
- 128 - HUGUIER M., LACAINE F., HOURYS S., et al. Choledochoduodenostomy for calculous biliary tract disease. *Arch Surg*, 1985; 120: 241-2.
- 129 - HUIBREGTSE K., KATON R.M., TYTGAT G.N.J. Precut papillotomy via fine needle-knife papillotome: a safe and effective technique. *Gastrointest Endosc*, 1986; 32: 402-6.
- 130 - IKEDA S., TANAKA M., MATSUMOTO S., YOSHIMOTO H., ITOH H. Endoscopic sphincterotomy: long-term results in 408 patients with complete follow-up. *Endoscopy*, 1988; 20: 13-17.

131 - INGOLDBY C.J.H., EL-SAADY J., HALL R.I., DENYER M.E. Late results of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in elderly patients with gall bladders *in situ*. Gut, 1989; 30: 1129-31.

132 - JAAKOLA M., NORDBACK I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. Gut, 1993; 34: 1255-60.

133 - JACOBSEN O., MATZEN P. Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. Scand J Gastroenterol, 1987; 22: 903-6.

134 - JAKOBS R., PEREIRA-LIMA J.C., MAIER M., KOHLER B., BENZ C., ADAMEK M.E., RIEMANN J.F. Litotripsia endoscópica a laser em cálculos difíceis não responsivos à litotripsia extracorpórea por ondas de choque. Arq. Gastroenterol, 1996 (in press).

135 - JOHNSON A.G., HOSKINGS S.W. Appraisal of the management of bile duct stones. Br J Surg, 1987; 74: 555-60.

136 - JOHNSON A.S., FERRARA J.J., STEINBERG S.M., CASSEN G.M., MOLLIER L.M., FLINT L.M. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: sphincterotomy versus common bile duct exploration as a primary technique in the management of choledocholithiasis. Am Surg, 1993; 59: 78-84.

- 137 - JOHNSON G.K., GEENEN J.E., VENU R.P., SCHMALZ M.J., HOGAN W.J. Treatment of non-extractable common bile duct stones with the combination of ursodeoxycholic acid plus endosprostheses. *Gastrointest Endosc*, 1993; 39: 528-31.
- 138 - JOWELL P.S., BAILLIE J., TOWARD S. Safer endoscopic retrograde cholangiopancreatography (letter). *Gut*, 1994; 35: 284.
- 139 - KALIL A.N., PEREIRA-LIMA L. Cholangiographie: une opération de routine lors d'une cholécystectomie élektive ? *J Radiol*, 1992; 73: 451-3.
- 140 - KARJALAINEN J., AIRO I., NORDBACK I. Routine early endoscopic cholangiography, sphincterotomy and removal of common bile duct stones in acute gallstone pancreatitis. *Eur J Surg*, 1992; 158: 549-53.
- 141 - KAUTZ G., KOHAUS H., KEFERSTEIN R.D., BUNTE H. Zur Pathogenese und endoskopischen Therapie der akuten billiären Pankreatitis. *Klinikerzt*, 1982; 11: 1202-11.
- 142 - KAWAI K.Y., AKASAKA K., MUKAKAMI K. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Endoscopy*, 1974; 20: 148-9.
- 143 - KELLY T.R., ELLIOTT D.N. Proper timing of surgery for gallstone pancreatitis. *Am J Surg*, 1990; 12: 159-61.
- 144 - KELLY T.R., WAGNER D.S. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of surgery. *Surgery*, 1988; 104: 600-5.

- 145 - KRIMS P.E., COTTON P.B. Papillotomy and functional disorders of the sphincter of Oddi. *Endoscopy*, 1988; 20: 165-236.
- 146 - KULLMAN E., BORCH K., LIEDBERG G. Long-term follow-up after endoscopic management of retained and recurrent common duct stones. *Acta Chir Scand*, 1989; 155: 395-99.
- 147 - KUPSKI C., CURRA C.P., MACHADO M., RITTER DOS SANTOS R. Avaliação da técnica de pré-corte na abordagem da via biliar. *GED*, 1995; 14(Suppl): 55 (abstract).
- 148 - LA MONT J.T., SMITH B.F., MOORE J.R.L. Role of gallbladder mucin in pathophysiology of gallstones. *Hepatology*, 1984; 4: 515-565.
- 149 - LAI E.C.S. Management of severe acute cholangitis. *Br J Surg* 1990, 77: 604-5)
- 150 - LAI E.C.S., CHU K.M., NGAN H. Acute cholangitis. In: Pitt H.A., Carr-Locke D.L., Ferrucci J.T. *Hepatobiliary and pancreatic disease: the team approach to management*. Little, Brown. Boston, 1995; 229-38.
- 151 - LAI E.C.S., MOK F., TAN E.S., et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1582-6.
- 152 - LAI E.C.S., PETERSON I.A., TAM P.C., et al. Severe acute cholangitis: the role of emergency nasobiliary drainage. *Surgery*, 1990; 107: 268-72.

- 153 - LAI E.C.S., TAM P.C., PETERSON I.A., et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis: the high-risk patients. *Ann Surg*, 1990; 211: 55-9.
- 154 - LAMBERT ME, BETTS CD, HILL et al. Endoscopic sphincterotomy: the whole truth. *Br J Surg*, 1991; 78: 473-6.
- 155 - LANCASTER J.F., STRONG R.W., McINTYRE A., KERLIN P. Gallstone ileus complicating endoscopic sphincterotomy. *Aust NZJ Surg*, 1993; 63: 416-7.
- 156 - LANE C.E., SAWYERS J.L., RIDDELL D.M. Long-term results of Roux-en-Y hepatocholeangiojejunostomy. *Ann Surg*, 1973; 125: 714-22.
- 157 - LARSON R.E., HODGSON J.R., PRIESTLEY J.T. The early and long term results of 500 consecutive explorations of the common duct. *Surg Gynecol Obstet*, 1966; 122: 744-50.
- 158 - LARVIN M., McMAHON M.J. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 1989; ii: 201-5.
- 159 - LAURI A., NORTON R.C., DAVIDSON B.R., BURROUGHS A.K., POOLEY J.S. Endoscopic extraction of bile duct stones: management related to stone size. *Gut*, 1993; 34: 1718-21.
- 160 - LEE J.G., LENNY J.W. Endoscopy and gallstones. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, 6th ed., Current Science, Londres, 1993; 97-106.

- 161 - LEE S.P., NICHOLLS J.F., PARK H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1992; 326: 589-93.
- 162 - LEE W.J., CHANG K.J., LEE C.S., CHEN K.M. Surgery in cholangitis: bacteriology and choice of antibiotic. *Hepato-Gastroenterol*, 1992; 39: 347-9.
- 163 - LEESE T., NEOPTOLEMOS J.P., BAKER A.R., et al. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg*, 1986; 73: 988-92.
- 164 - LEESE T., NEOPTOLEMOS J.P., CARR-LOCKE D.L. Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre. *Br J Surg*, 1985; 72: 215-9.
- 165 - LEHMAN G., SHERMAN S. Biliary strictures. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, Current Science, Londres, 7th Edition, 1994; 81-96.
- 166 - LENRIOT J.P., NEEL J.C., HAY J.M. Cholangio-pancréatographie rétrograde et sphinctérotomie endoscopique pour lithiase biliaire. *Gastroenterol Clin Biol*, 1993; 17: 244-50.
- 167 - LEUNG J.W.C., LING T.K.W., CHAN R.C.Y., CHANG S.W., LAI C.W., SUNG J.J.Y., CHUNG S.C.S., CHANG A.F.B. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40: 716-21.

- 168 - LEUNG J.W.C., VENEZUELA R.R. Cholangiosepsis: endoscopic drainage and antibiotic therapy. *Endoscopy*, 1991; 23: 220-3.
- 169 - LEVY P.F., SMITH B.F., LA MONT J.T. Human gallbladder mucin accelerates in vitro nucleation of cholesterol in artificial bile. *Gastroenterology*, 1984; 87: 270-5.
- 170 - LICHTENSTEIN D.R., CARR-LOCKE D.L. Endoscopy and the pancreas. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, 6th edition, Current Science, Londres, 1993; 83-96.
- 171 - LIDOFSKY S.D., SCHARSCHMIDT B.F. Jaundice. In: Sleisenger M., Fordtran J., 5th Ed., *Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*, WB Saunders, Philadelphia, 1993; 1765-76.
- 172 - LILLEMOE K.D., WINICK A.B., KALLO A.N. Benign strictures. In: Pitt H.A., Carr-Locke D.L., Ferrucci J.T. *Hepatobiliary and pancreatic disease: the team approach to management*. Little, Brown. Boston, 1995; 259-72.
- 173 - LOIS L.F., GOMES A.S., GRACE P.A., et al. Risks of percutaneous transhepatic drainage in patients with cholangitis. *AJR*, 1987; 148: 367-71.
- 174 - LORENZ R. Bildgebende Verfahren. In: Classen M., Diehl V., Kochsiek K., *Innere Medizin* 3th edition, Urban U., Schwarzenberg, Munique, 1995; 39-63.
- 175 - LOTVEIT T. The composition of biliary calculi in patients with juxtapapillary duodenal diverticula. *Scand J Gastroenterol*, 1982; 17: 653-6.

176 - LYGIDAKIS N.J. Surgical approaches to recurrent choledocholithiasis: choledocoduodenostomy versus T-Tube drainage after choledochotomy. *Am J Surg*, 1983; 145: 636-9.

177 - LYGIDAKIS N.J., BRUMMELKAMP W.H. The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1985; 161: 465-9.

178 - LYGIDAKIS N.J., CARLEI F. Structural and functional biliary tree changes secondary to extrahepatic biliary obstruction. *Endoscopy*, 1990; 21: 921-23.

179 - MacMATHUNA P., WHITE P., CLARKE E., LENNON J., CROWE J. Endoscopic sphincteroplasty: a novel and safe alternative to papillotomy in the management of bile duct stones. *Gut*, 1994; 35: 127-9.

180 - MacMATHUMA P., WHITE P., CLARKE E., MERRIMAN R., LENNON J., CROWE J. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones; efficacy safety and follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc*, 1995; 42: 468-74.

181 - MAGNUN A. Acute cholangitis: endoscopic drainage or emergency surgery ? *Gastroenterology*, 1990; 99: 1530-1.

182 - MAGUILNIK I., FLORES C., ALMEIDA I.C.S., RECKZIEGEL R., SAVI Jr. W. Avaliação do prognóstico da pancreatite aguda. *GED*, 1992; 11: 70-4.

- 183 - MAGUILNIK I., RECKZIEGEL R., FLORES C., SEGAL F., ALMEIDA I.S. Esfincterotomia endoscópica no tratamento da pancreatite aguda biliar. GED, 1992; 11: 158-62.
- 184 - MAIER M., KOHLER B., BENZ C., KÖRBER H., RIEMANN J.F. The role of percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS) in the treatment of bile duct stones. Indication, Technique and Results. Z Gastroenterol, 1995; 8: 435-9.
- 185 - MAJEED AW, TROY G, NICHOLL JP, SMYTHE A, REED MWR et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. Lancet 1996; 347: 989-94.
- 186 - MALTZ G.S., GEENEN J.E. Is there an increased risk of complications from repeated endoscopic sphincterotomy. Am J Gastroenterol, 1990; 85: 1253.
- 187 - MARINGLUINI A., CIAMBRA M., BACCELLIERE P., RAIMONDO M., PAGLIARO L. Sludge, stones and pregnancy. Gastroenterology, 1988; 95: 1160-1.
- 188 - MARRONI C.A., PEREIRA-LIMA J.C., DITTRICH S., MATTOS A. Hiperamilasemia e colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER). Anais do XI Seminário Brasileiro de Endoscopia Digestiva. Curitiba, PR, 1993.
- 189 - MARTIN D.F., TWEEDLE D.E.F. Endoscopic management of common duct stones without cholecystectomy. Br J Surg, 1987; 74: 209-11.

- 190 - MARTIN D.F., TWEEDLE D.E.F. Retroperitoneal perforation during ERCP and endoscopic sphincterotomy: causes, clinical features and management. *Endoscopy*, 1990; 22: 174-5.
- 191 - MATEK W. Diagnostic échographique. In: Lux G., Matek W., Riemann J.F., Rösch W., *Checklists de Médecine: Gastro-entérologie*, Thieme Verlag Stuttgart, Editions Vigot, Paris, 1995; (2): 37-57.
- 192 - MAY G.R., SCHAFFER E.A. Should elective endoscopic sphincterotomy replace cholecystectomy for the treatment of high-risk patients with gallstone pancreatitis ? *J Clin Gastroenterol*, 1991; 13: 125-8.
- 193 - MAYENBERGER C., MEIERHOFER U., MICHEL-HARDER C., et al. Long-term follow-up after treatment of common bile duct stones by extracorporeal shock-wave lithitripsy. *Endoscopy*, 1996; 28: 411-17.
- 194 - MAYER A.D., McMAHON M.J. Gallstones and acute pancreatitis. Is the association underestimated ? *Br J Surg*, 1984; 71: 905 (Abstract).
- 195 - McCAULAY S.E., SCHULTE S.J., SEKIGIMA J.H., et al. Evaluation of non-breath hold MR cholangiography technique. *Radiology*, 1995; 196: 227-32.
- 196 - McCUNE W.S., SHORB P.E., MOSCVITZ H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg*, 1968; 167: 752-6.
- 197 - McENTEE G.P., MULVIN D.M., PEEL A.L.G. Surgical audit of patients undergoing common bile duct exploration for stones. *Br J Surg*, 1989; 76: 1136-8.

198 - McSHERRY C.K. Cholecystectomy: the gold standard. *Am J Surg*, 1989; 158: 174-8.

199 - MILLAT B., FINGERHUT A., DELEUZE A., BRIANDET H., MARREL E., DE SEGUIN C., SOULIER P. Prospective evaluation in 121 consecutive unselected patients undergoing laparoscopic treatment of choledocholithiasis. *Br J Surg*, 1995; 82: 1266-9.

200 - MILLER B.M., KOZAREK R.A., RYAN J.A., BALL T.J., TRAVERSO W.T. Surgical versus endoscopic management of common bile duct stones. *Ann Surg*, 1988; 207: 135-41.

201 - MITCHELL S.A., JACYNA M.R., CHADWICK S. Common bile duct stones: a controversy revisited. *Br J Surg*, 1993; 80: 759-60.

202 - MOREAUX J. Traditional surgical management of common bile duct stones: a prospective study during a 20-year experience. *Am J Surg*, 1995; 169: 220-6.

203 - MÜHLDORFER S.M., KEKOS G., HAHN E.G., ELL C. Complications of therapeutic gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*, 1992; 24: 276-83.

204 - MUKAI H., NAKAGIMA M., YASUDA K., MIZUNO S., KAWAI K. Evaluation of endoscopic ultrasonography in the pre-operative staging of carcinoma of the ampulla of Vater and common bile duct. *Gastrointest Endosc*, 1992; 38: 676-83.

205 - MÜNCH R., ALTDORFER J. Ergebnisse und Risiken der Nadel Papillotomie. Schweiz Med Wochensch, 1994; 124: 1070-3.

206 - MURISON M.S.C., GARTELL P.C., McGINN F.B. Does selective peroperative cholangiography result in missed common bile duct stones ? Br J Surg, 1989; 76: 1343-4.

207 - NEOPTOLEMOS J.P., BAILEY I., CARR-LOCKE D.L. Sphincter of Oddi dysfunction: results of treatment by endoscopic sphincterotomy. Br J Surg, 1988; 75: 454-9.

208 - NEOPTOLEMOS J.P., CARR-LOCKE D.L., FOSSARD D.P. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. BMJ, 1987; 294: 470-74.

209 - NEOPTOLEMOS J.P., CARR-LOCKE D.L., LONDON N.J., BAILEY L.A., JAMES D., FOSSARD D.P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet, 1988; 11:979-85.

210 - NEOPTOLEMOS J.P., DAVIDSON B.R., WINDER A.F., VALLANCE D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of "idiopathic" pancreatitis. Br J Surg, 1988; 75: 450-3.

211 - NEOPTOLEMOS J.P., SHAW D.E., CARR-LOCKE D.L. A multivariant analysis of preoperative risk factors in patients with common bile duct stones. Ann Surg, 1989; 209: 157-61.

- 212 - NOWAK K.A., NOWAK O.W.S., KADUTAWA J., RYBICKA J. Patency of the Santorini duct and acute biliary pancreatitis. A prospective ERCP study. *Endoscopy*, 1990; 22: 124-6.
- 213 - OHSHIO G., MANABE T., TAMURA K., et al. Effects of percutaneous transhepatic biliary drainage and blood-bile permeability and selective IgA transport in patients with biliary obstruction. *Ann Surg*, 1990; 211: 428-32.
- 214 - ORIA A., ALVAREZ J., CHIAPETTA C., et al. Choledocholithiasis in acute gallstone pancreatitis. Incidence and clinical significance. *Arch Surg*, 1991; 126: 566-8.
- 215 - ORIA A. Indicações cirúrgicas na pancreatite aguda. In: Pereira-Lima L. *Conduas em Cirurgia Hepatobiliopancreática*. Medsi, Rio de Janeiro, RJ, 1995; 291-304.
- 216 - PANIS Y., FAGNIEZ P.L., BRISSET D., et al. Long term results of choledochoduodenostomy versus choledochojejunostomy for choledocholithiasis. *Surg Gynecol Obstet*, 1993; 176: 33-37.
- 217 - PARC R., GILLION J., MALAFOSSE M., et al. Résultats de la cholédocho-duodenostomie pour lithiase de la voie biliaire principale. *Gastroenterol Clin Biol*, 1986; 10: 297-302.
- 218 - PARRILLA P., RAMIREZ P., BUENO F.S., et al. Long term results of choledochoduodenostomy in the treatment of choledocholithiasis: assessment of 225 cases. *Br J Surg*, 1991; 78: 470-2.

- 219 - PATTINSON N. Solubilization of cholesterol in human bile. FEBS (Firma Falk, draft) 1985; 181: 699-701.
- 220 - PEEL A.L.G., BOURKE J.B., HERMON-TAYLOR J., McLEAN A.D.W., MANN C.V., RITCHIE M.D. How should the common bile duct be explored ? Ann R Coll Surg, 1975; 56: 124-34.
- 221 - PEREIRA-LIMA J.C. Gastrite associada ao Helicobacter pylori e dispepsia não-ulcerosa: uma contribuição ao seu estudo. Dissertação de Mestrado. UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, Porto Alegre, RS, 1993.
- 222 - PEREIRA-LIMA J.C, JAKOBS R., MAIER M., BENZ C., KOHLER B., RIEMANN J.F. Endoscopic biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10-French with 11.5 French gange stents. Am J Gastroenterol, 1996; 91(10): in press.
- 223 - PEREIRA-LIMA J.C., BRIZOLARA A.A., TAVARES A.C., PEREIRA-LIMA J.E. Estudo "post-mortem" da prevalência de litíase vesicular em uma nova população cirrótica. GED, 1990; 9: 166-70.
- 224 - PEREIRA-LIMA J.C., JAKOBS R., MAIER M., KOHLER B., BENZ C., MARTIN W.R., RIEMANN J.F. Endoscopic stenting in obstructive jaundice due to liver metastases: does it have a benefit for the patient ? Hepato-Gastroenterol, 1996; 43: 944-8.

- 225 - PEREIRA-LIMA J.C., KRÖMER M.U., ADAMEK H.E., RIEMANN J.F. Cholestatic jaundice due to Ormond's disease (primary retroperitoneal fibrosis). *Hepato-Gastroenterol*, 1996; 43: 992-4.
- 226 - PEREIRA-LIMA J.C., MAIER M., RIEMANN J.F. Avanços na endoscopia biliopancreática. In: Pereira-Lima L., Ed. *Condutas em Cirurgia Hepatobiliopancreática*. Medsi, Rio de Janeiro, RJ, 1995; 273-84.
- 227 - PEREIRA-LIMA J.C., MARRONI C.A., DITRICH S., MATTOS A.A. Papel da CPER no diagnóstico diferencial da icterícia colestática. Estudo comparativo entre pacientes com e sem dilatação da via biliar à ecografia. *RBM*, 1993; 50(suppl): 111.
- 228 - PEREIRA-LIMA J.C., MARRONI C.A., DITTRICH S. Papel da CPER em pacientes sem icterícia com suspeita de dor de origem biliar ou pancreática. *RBM*, 1993; 50(suppl): 112.
- 229 - PEREIRA-LIMA J.C., SCHOLL J.G., PINHEIRO J.B., PEREIRA-LIMA L., RIEMANN J.F. Helicobacter pilori-associated gastritis: does it play a role in functional dyspepsia ? *Z Gastroenterol*, 1995; 33: 421-5.
- 230 - PEREIRA-LIMA J.C., ZAMIN I. Jr., BOTH C.T., BRANDÃO A.B.M., ZANOTELLI M.L., CANTISANI G., MARRONI C.A. Papilotomia endoscópica no tratamento da coledocolitíase após transplante hepático. *GED* (submetido à publicação).

- 231 - PEREIRA-LIMA J.E., PEREIRA-LIMA J.C. Diagnóstico diferencial das icterícias do adulto. In: Mattos A.A., Dantas W., eds. Compêndio de Hepatologia, Fundo Editorial Byk, São Paulo, SP 1995; 87-99.
- 232 - PEREIRA-LIMA L. Tratamento da litíase biliar. Uma visão global. In: Pereira-Lima L. Conduas em Cirurgia Hepatobiliopancreática, Medsi, Rio de Janeiro, RJ, 1995; 121-131.
- 233 - PEREIRA-LIMA L., KALIL A.N., MADALOSSO C.A., WENDT F.A.R. Insuficiência renal aguda pós-operatória e icterícia obstrutiva. Revista AMRIGS, 1993; 37: 54-7.
- 234 - PEREIRA-LIMA L., PEREIRA-LIMA J.C., PEREIRA-LIMA J.E. Litíase biliar. In: Mattos A.A. e Dantas W., ed. Compêndio de Hepatologia. Fundo Editorial BYK, São Paulo, SP, 1995; 25: 437-54.
- 235 - PERISSAT J., HUIBREGTSE K., KEANE F.B.V., RUSSEL R.C.G., NEOPTOLEMOS J.P. Management of bile duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg, 1994; 81: 799-810.
- 236 - PETELIN J.B. Clinical results of common bile duct exploration. Endosc Surg All Technol, 1993; 3: 125-9.
- 237 - PETERS R., MacMATHUMA P., LOMBARD M., KARANI J., WESTABY D. Management of common bile duct stones with a biliary endoprosthesis. Report on 40 cases. Gut, 1992; 33: 1412-5.

238 - PITT H.A. Role of open choledochotomy in the treatment of choledocholithiasis. *Am J Surg*, 1993; 165: 483-6.

239 - PITT H.A., CAMERON J.L., POSTIER R.G., et al. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg*, 1981; 141: 66-72.

240 - PODOLSKI I., KORTAM P., HABER G.B. Endoscopic sphincterotomy in outpatients. *Gastrointest Endosc*, 1989; 35: 372-6.

241 - PONCHON T., BORY R., CHEVAILLON A., FOUILLET P.L. Biliary lithiasis: combined endoscopic and surgical treatment. *Endoscopy*, 1989; 21: 15-18.

242 - PRAT F., BON JAONDÉ J., INK O., FRITSCH J., CHOURY A.D., ASSOULINE Y., ETIENNE J.P. Endoscopic sphincterotomy for suspected choledocholithiasis in patients with and without stones. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 727-31.

243 - PRAT F., MALAK N.A., PELLETIER G., et al. Biliary symptoms and complications more than 8 years after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Gastroenterology*, 1996, 110: 894-99.

244 - RAMIREZ P., PARRILLA P., BUENO F.S., et al. Long term results of surgical sphincterotomy in the treatment of choledocholithiasis. *Surg Gynecol Obstet*, 1993; 176: 246-50.

- 245 - RAMIREZ P., PARRILLA P., BUENO F.S., et al. Choledochoduodenostomy and sphincterotomy in the treatment of choledocholithiasis. *Br J Surg*, 1994; 81: 121-3.
- 246 - RANSON J.H.C. What is the role of endoscopy in the management of biliary pancreatitis and when it should be utilized ? *Am J Gastroenterol*, 1990; 85: 9-11.
- 247 - RECCHIA S., COPPOLA F., FERRARI A., RIGHU D., ZANON E., VERME G. Fistulosphincterotomy in the endoscopic approach to biliary tract diseases. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87: 1607-9.
- 248 - RENE M., VALLS C., HIDALGO F., PRIETO L. Duodenal gallstone ileus producing Boer have's syndrome. *Abdom Imaging*, 1995; 20: 516-7.
- 249 - RHODEN E.L., ZORDAN R.A., PEREIRA-LIMA J.C., PEREIRA-LIMA L. Estudo comparativo entre a ultra-sonografia e a fosfataseia alcalina no diagnóstico da coledocolitíase. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 1994; 21: 117-9.
- 250 - RHODES M., NATHANSON L., O'ROURKE N., FIELDING G. Laparoscopic exploration of the common bile duct: lessons learned from 129 consecutive cases. *Br J Surg*, 1995; 82: 666-8.
- 251 - RIEMANN J.F. Leber-Gallenblase - Gallenwege. *Chirurgische Gastroenterologie*, 1992; 8(4): 22-30.

- 252 - RIEMANN J.F., Möglichkeiten und Grenzen der internistischen, Gallensteintherapie. Ärztliche Fortbildungsveranstaltung, Mannheim, Juni 1995 Falk Foundation draft.
- 253 - RIEMANN J.F. Voies biliaires. In: Lux G., Matek W., Riemann J.F., Rösch W. Checklists de Médecine: Gastro-entérologie. Thieme Verlag Stuttgart, Editions Vigot, Paris, 1995; 266-78.
- 254 - RIEMANN J.F., DEMLING L. Ten years of endoscopic papillotomy. Endoscopy, 1983; 15: 239.
- 255 - RIEMANN J.F., GIERTH K., LUX G., ALTENDORF A. Die belassene Steingallenblase - ein Risiko-faktor nach endoskopischer Papillotomie ? Z Gastroenterol, 1984; 22: 188-93.
- 256 - RIEMANN J.F., KOHLER B., SCHLAUCH D., MAIER M. Endoskopische Gallengangssteinextraktion. Erfolge, Komplikationen, Gefahren. Internist Prax, 1993; 33: 539-51.
- 257 - RIEMANN J.F., LUX G. Therapeutische Strategie bei der akuter Pankreatitis. Fortschr Med, 1984; 102: 179-86.
- 258 - RIEMANN J.F., LUX G., FÖRSTER P., ALLENDORF A. Long-term results after endoscopic papillotomy. Endoscopy, 1983; 15: 165-8.

- 259 - RIEMANN J.F., SEUBERTH K., DEMLING L. Clinical application of a new mechanical lithotripter for smashing common bile duct stones. *Endoscopy*, 1982, 14: 411-4.
- 260 - RIEMANN J.F., SEUBERTH K., DEMLING L. Mechanical lithotripsy through the intact papilla of Vater. *Endoscopy*, 1983; 15: 111-113.
- 261 - RÖSCH T., CLASSEN M. Endoscopic ultrasonography. In: Cotton P.B., Tytgat G.N.J., Williams C.B., eds. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy*, 6th Edition. Current Science Ltd, Londres, 1993; 66-82.
- 262 - RÖSCH W., RIEMANN J.F., LUX G., LINDNER H.G. Long-term follow-up after sphincterotomy. *Endoscopy*, 1981; 13: 152-3.
- 263 - ROSS A.F., TINKER J.H. Os riscos da anestesia. In: Miller R.D. Ed. *Anestesia 3ª edição* - Artes Médicas, Porto Alegre, RS 1993; 715-42.
- 264 - ROSTON A.D., LICHTENSTEIN D.R., BROOKS D.C., CARR-LOCKE D.L. Choledocholithiasis. In: Pitt H.A., Carr-Locke D.L., Ferrucci J.T., eds. *Hepatobiliary and Pancreatic Disease: the team approach to management*. Little Brown, Boston, 1995; 199-210.
- 265 - RUBENSTEIN T., RUPPERT T., MÜHLDORFER S., et al. The precut technique is a safe procedure and does not increase the overall complication risk of sphincterotomy. *Endoscopy*, 1995; 27: S52-S53.

- 266 - SAHARIA P.C., ZUIDEMA G., CAMERON J.L. Primary common duct stones. *Ann Surg*, 1977; 185: 598-604.
- 267 - SAHEL J. Komplikationen nach endoskopischer Papillotomie - Ergebnisse einer internationalen Umfrage. *Leber Magen Darm*, 1987; 6: 364-70.
- 268 - SALM R., WANINGER J., MATERN U., FARTHMAN E.H. Laparoskopische Techniken zur Therapie der Choledocholithiasis. *Chirurg*, 1994; 65: 418-23.
- 269 - SAMPLINER R.E, BENNETT P.H., COMESS L.J. Gallbladder disease In: Pima Indians: demonstration of biliary lithiasis high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med*, 1970; 283: 1358-64.
- 270 - SAND J., PAKKALA S., NORDBACK I. Twenty to thirty year follow-up after cholecystectomy. *Hepato-Gastroenterol*, 1996; 43: 534-7.
- 271 - SANDSTAD O., OSNES T., SKAR V., URDAL P., OSNES M. Common bile duct stones are mainly brown and associated with duodenal diverticula. *Gut*, 1994; 35: 1464-7.
- 272 - SARLES H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas*, 1991; 6: 470-82.
- 273 - SAUERBRUCH T., STELLAARD F., PAUMGARTNER G. Effect of endoscopic sphincterotomy on the bile acid pool size and bile acid composition in man. *Digestion*, 1983; 27: 8-12.

- 274 - SCHLUMPF R., KLOTZ H.P., WEHRLI H., HERZOG U. A nation's experience in laparoscopic cholecystectomy: prospective multicenter analysis of 3722 cases. *Surg Endosc*, 1994; 8: 35-41.
- 275 - SCHOTT B., NEUHAUS B., PORTACARRERO G., KRAUSE S., SAFRANY L. Endoskopische Papillotomie bei akuter biliärer Pankreatitis. *Klinikerzt*, 1982; 11: 52-60.
- 276 - SCHUMAN B. Benign conditions affecting the pancreatic ducts. In: Silvis S.E., Rohrmann C.A., Ansel H.J., Text and Atlas of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Igaku Shoin, New York, 1995; 336-60.
- 277 - NASEL H.J. Differential Diagnosis of the abnormal pancreatogram In: Silvis S.E., Rohrmann C.A., Ansel H.J., Text and Atlas of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Igaku Shoin, New York, 1995; 384-7.
- 278 - SEIDENSTICKER F., OTTO J., LANKISCH P.G. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete. *Int J Pancreatol*, 1995; 17: 225-9
- 279 - SEIFERT E. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy (EST). *Endoscopy*, 1988; 20: 232-5.
- 280 - SEIFERT E., GAIL K., WEISMÜLLER J. Langzeitresultate nach endoskopischer Sphinkterotomie Follow up Studie aus 25 Zentren in der Bundesrepublik. *Dtsch Med Wschr* 1982; 107: 610-4.

- 281 - SEIFERT E., SCHULTE F., CHALYBÄUS C. Quo vadis endoskopische sphinkterotomie ? Eine vergleichende Studie aus 1974 - 1980 und 1981 - 1986 in der Bundesrepublik. Z Gastroenterol, 1989; 27: 77-82.
- 282 - SEKIJIMA J., KIMMEY M., PELLEGRINI C.A., LEE S.P. Gallstone pancreatitis, In: Pitt H.A., Carr-Locke D.L., Ferrucci J.T., eds. Hepatobiliary and Pancreatic Disease: the team approach to management. Little Brown, Boston, 1995; 329-37..
- 283 - SGROI G., LIBERATORE E., GIOVILLI M. La coledocoduodenostomia nel trattamento della malattia benigna della via biliare principale: valutazione dei risultati a distanza. G Chir, 1995; 16: 103-6.
- 284 - SHAKOOR T., GEENEN J.E. Pre-cut papillotomy. Gastrointest Endosc, 1992; 38: 623-7.
- 285 - SHAW M.J., MACKIE R.D., MOORE J.P., et al. Results of a multicenter trial using a mechanical lithotripter for the treatment of large bile duct stones. Am J Gastroenterol, 1993; 88: 730-3.
- 286 - SHEMESH E., KLEIN E., CZERNIAK A., et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder *in situ*: the influence of periampullary duodenal diverticula. Surgery, 1990; 107: 163-6.
- 287 - SHERMAN S. ERCP and endoscopic sphincterotomy - induced pancreatitis. Am J Gastroenterol, 1994; 89: 303-5.

- 288 - SHERMAN S., LEHMAN G., HAWES R., et al. Post-ERCP pancreatitis: randomized prospective study comparing a low and high osmolality agents. *Am J Gastroenterol*, 1993; 88: 1541(Abstract).
- 289 - SHERMAN S., LEHMAN G.A. ERCP and endoscopic-sphincterotomy-induced pancreatitis. *Pancreas*, 1991; 6: 350-67.
- 290 - SIEGEL J.H., RODRIGUEZ R., COHEN S.A., KASMIN F.E., COOPERMAN A.M. Endoscopic management of cholangitis: critical review of an alternative technique and report of a large series. *Am J Gastroentol*, 1994; 89: 1142-6.
- 291 - SIEGEL J.H., SAFRANY L., BEN ZIVI J.S., et al. Duodenoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder *in situ*. Report of a series of 1272 patients. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1255-59.
- 292 - SIEGEL J.H., VEERAPPAN A., COHEN S.A., KASMIN F.E. Endoscopic sphincterotomy for biliary pancreatitis: an alternative to cholecystectomy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc*, 1994; 40: 573-5.
- 293 - SILVIS S.E., NELSON D.B. The search for perfection in endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc*, 1995; 41: 520-2.
- 294 - SIVAK M.V. Indications, contraindications and complications of ERCP. In: Sivak M.V. *Gastroenterologic Endoscopy*, WB Saunders, Philadelphia, 1987; 581-98.

295 - SLIVKA A, CARR-LOCKE D. Endoscopy and gallstones. In: Cotton PB, Tytgat GNJ, Williams CB. Annual of Gastrointestinal Endoscopy, 7a edition. Current Science, Londres, 1994; 69-80.

296 - SNADY H., COOPERMAN A., SIEGEL J. Endoscopic ultrasonography compared with computed tomography with ERCP in patients with obstructive jaundice or small peri-pancreatic mass. Gastrointest Endosc, 1992; 38: 27-34.

297 - SOEHENDRA N., SEIFERT H., THONKE F., SEITZ U., WANG Y.G. Endoskopische Techniken zur Therapie der Choledocholithiasis. Chirurg, 1994; 65:413-17.

298 - SOERGEL K.H. Acute pancreatitis. In: Sleisenger M.V., Fordtran J.H. Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis and management 5th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1993; 1628-53.

299 - SOMBERG K.A., WAY L.W., SLEISENGER M.H. Complications of gallstone disease. In: Sleisenger M.H., Fordtran J., Eds. Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1993; 1805-26.

300 - SOOMERS A.J., NAGENGAST F.M., YAP S.H. Endoscopic placement of biliary endoprosthesis in patients with endoscopically unextractable common bile duct stones. A long-term follow-up study of 26 patients. Endoscopy, 1990; 22: 24-6.

- 301 - SOPER N.J., BRUNT L.M., CALLERY M.P., EDMUNDOWICZ S.A., ALIPERTI G. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute gallstone pancreatitis. *Am J Surg*, 1994; 167: 42-51.
- 302 - SOTO J.A., BARISH M.A., YUCEL E.K., SIEGENBERG D., FERRUCCI J.T., CHUTTANI R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 1996; 110: 589-97.
- 303 - SPEER A.G., COTTON P.B., RUSSEL R.C.G., et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*, 1987; 2: 57-61.
- 304 - STAIN S.C., COHEN H., TSUISHOYSHA M., DONOVAN A.J. Choledocholithiasis: endoscopic sphincterotomy or common bile duct exploration. *Ann Surg*, 1991; 213: 627-33.
- 305 - STANLEY J., GOBIEN R.P., CUNNINGHAM J. Biliary decompression: an institutional comparison of percutaneous and endoscopic methods. *Radiology*, 1986; 158: 195-7.
- 306 - STARITZ M., EWE K., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE K.H. Investigation of the sphincter of Oddi before, immediately after and six weeks after endoscopic papillotomy. *Endoscopy*, 1986; 18: 14-16.

- 307 - STARITZ M., EWE K., MAYER ZUM BÜSCHENFELDE K.H. Endoscopic papillary dilatation for the treatment of common bile duct stones and papillary stenosis. *Endoscopy*, 1983; 15: 197-8.
- 308 - STEINBERG W.M. Predictor of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 1990; 19: 849-62.
- 309 - STERNLIEB J.M., ARONCHIK C.A., RETIG J.N., et al. A multicenter randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87: 1561-6.
- 310 - STIEGMANN G.V., GOFF J.S., MANSOUR A., PEARLMAN N., REVEILLE R.M., NORTON L. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone removal is not superior to cholecystectomy, cholangiography, and common duct exploration. *Am J Surg*, 1992; 163: 227-30.
- 311 - STIEHL A. Krankheiten der Gallenblase und der Gallenwege. In: Schettler G., Greten H. *Innere Medizin*. 8<sup>a</sup> Edition, Thieme Verlag Stuttgart, 1990; 338-56.
- 312 - STOLTE M. Vaskularisation der Papilla vateri und Blutungsgefahr bei der Papillotomie *Leber Magen Darm*, 1980; 10: 293-301.
- 313 - STONE H.H., FABIAN T.C., DUNLOP W.E. Gallstone pancreatitis: biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg*, 1981; 194: 305-12.
- 314 - STRASBERG S.M., SOPER N.J. Management of choledocholithiasis in the laparoscopic era. *Gastroenterology*, 1995; 109: 320-22.

- 315 - SUGAWA C., LUCAS C.E. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in surgery of the pancreas and biliary ducts. In: Silvis S.E., Rohrmann C.A., Ansel H.J., Text and Atlas of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Igaku-Shoin , New York, 1995; 3-21.
- 316 - SURICK B.G., GHAZI A. Endoscopic papillotomy while the gallbladder is *in situ*. Am Surg, 1992; 58: 657-60.
- 317 - TARGARONA E.M., AYUSO R.M.P., BORDAS J.M., ROS E., PROS I., MARTINEZ J., et al. Randomised trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left *in situ* versus open surgery for common bile duct calculi in high-risk patients. Lancet, 1996; 347: 926-9.
- 318 - TARGARONA E.M., PROS I., TRIAS M. Effects of sphincterotomy on gallbladder physiology: a review. Endoscopy, 1995; 27: 388-91.
- 319 - TATE J.J.T., LAU W.Y., LEUNG K.L., LI A.K.C. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. Lancet, 1993; 341: 1214-15.
- 320 - THAM T.C.K., KENNEDY R., O'CONNOR F. Early complications and mean eight-year follow-up after endoscopic sphincterotomy in young fit patients. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994; 6: 621-24.
- 321 - *The Rome group for epidemiology and prevention of cholelithiasis*. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I Prevalence data in men. Hepatology, 1988; 8: 904-6.

- 322 - *The Rome group for epidemiology and prevention of cholelithiasis*. The epidemiology of gallstone disease in Rome. Part II Factors associated with the disease. *Hepatology*, 1988; 8: 907-13.
- 323 - THOMAS C.G., NICHOLSON C.P., OWEN J. The effectiveness of choledochoduodenostomy in the treatment of benign obstruction of the common duct. *Ann Surg*, 1981; 173: 845-56.
- 324 - THORNTON J., AXON A. Towards safer endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gut*, 1993; 34: 721-4.
- 325 - TROTMAN B.W., OSTROW J.D., SOLOWAY R.D. Pigment vs. cholesterol cholelithiasis: comparison of stone and bile composition. *Am J Dig Dis*, 1974; 19: 585-90.
- 326 - TWEEDLE D.E., MARTIN D.F. Needle knife papillotomy for endoscopic sphincterotomy and cholangiography. *Gastrointest Endosc*, 1991; 375: 518-21.
- 327 - UFLACKER R., SANTOS T.E., CARDOSO E.S., MELO C.R.J., ALBUQUERQUE L.A.C., SILVA A.O. Radiologia intervencionista na icterícia obstrutiva. In: Mattos AA, Dantas W. eds. *Compêndio de Hepatologia*, Fundo Editorial Byk, São Paulo, SP, 1995; 469-83.
- 328 - UGLJESIC M., BULAGIC T., MILOSAVLJEVIC T., STIMEC B. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi in sphincterotomized patients. *Hepato-Gastroenterol*, 1995; 42: 348-51.

- 329 - VAIRA D., AINLEY C., WILLIAMS S., et al. Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet*, 1989; 2: 431-3.
- 330 - VAIRA D., DOWSETT J.F., HATFIELD A.R.W., et al. Is duodenal diverticula a risk factor for sphincterotomy ? *Gut*, 1989; 939-42.
- 331 - VAN BERKEL A.M., BERGMAN J.J.G.M.M., GROEN A.K., SCHOEMAN M.N., TYTGAT G.N.J., HUIBRETGSE K. Does endoscopic shincterotomy (EST) result in a permanent loss of biliary sphincter function ? Manometric findings and bacterial characteristics 15 years after EST. *Endoscopy*, 1995; 27: S76(Abstract).
- 332 - VANDAN L.D., DESAI S.P. Avaliação do paciente e preparo pré-operatório. In: Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K., *Tratado de Anestesiologia Clínica*, 1ª Editora Manole, São Paulo, SP, 1993; 489-530.
- 333 - VANDERVOORT J., CARR-LOCKE D.L. Needle-knife access papillotomy: an unfairly maligned technique ?. *Endoscopy*, 1996; 28: 365-6.
- 334 - VENU R., GEENEN J.E. Perimpullary region: physiology and pathophysiology. In: Silvis S.E., Rohrmann C.A. Jr., Ansel H.A., *Text and Atlas of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography*, Igaku-Shoin, Nova Iorque, 1995; 146-167.
- 335 - VIEDMA J.A., PÉREZ-MATEO M., AGULLÓ J., DOMÍNGUEZ J.E., CABALLO F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut*, 1994; 35: 822-7.

- 336 - WEBER J., ADAMEK H.E., RIEMANN J.F. Extracorporeal piezoelectric lithotripsy for complicated bile duct stones. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 196-200.
- 337 - WEBER J., ADAMEK H.E., RIEMANN J.F. Extracorporeal piezoelectric lithotripsy for retained bile duct stones. *Endoscopy*, 1992; 24: 239-43.
- 338 - WELBOURN C.R.B., BECKLY D.E., EYRE-BROOK I.A. Endoscopic sphincterotomy with cholecystectomy for gallstone pancreatitis. *Gut*, 1995; 37: 119-20.
- 339 - WIERSEMA M.J., HAWES R.M., LEHMAN G.A., et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy*, 1993; 25: 555-64.
- 340 - WILLIAMS L.F., CHAPMAN W.C., BONAUI P.A., et al. Comparison of laparoscopic cholecystectomy with open cholecystectomy in a single center. *Am J Surg*, 1993; 165: 459-65.
- 341 - WILLIAMSON R.C.N. Endoscopic sphincterotomy in the early treatment acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1993; 328: 279-80.
- 342 - WILSON M.S., TWEEDLE D.E.F., MARTIN D.F. Common bile duct diameter and complications of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg*, 1992; 79: 1346-7.

343 - WORTHLEY C.S., TOOULI J. Gall-bladder nonfilling: an indication for cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg*, 1988; 75: 796-8.

344 - WORTHLEY C.S., WATTS J.M., TOOULI J. Common duct exploration or endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *Aust NZJ Surg*, 1989; 59: 209-15.

345 - ZOLLER W.G., WAGNER D.R., ADLER G. Acute pancreatitis: Papillotomy, yes or no ?. *Hepato-Gastroenterol*, 1994; 41 303-5.

# ANEXO 1

Name:	Pat. Nr.:
Vorname:	Telefonat geführt am:
Geb. Datum:	Telefonat geführt mit:
Geschlecht:	

**Ich rufe an, weil bei Ihnen 19 . . . . in unserem KKH Steine aus dem Gallengang entfernt wurden. Da wir laufend bemüht sind, unsere Methoden zu verbessern, wollten wir nachfragen, wie es Ihnen nach dem Eingriff ergangen ist.**

**Waren Sie nochmals im KKH ? Haben Sie Ihre GB noch ?**

Krankenhausaufenthalt ?	q Ja	q Nein	
-------------------------	------	--------	--

Wenn ja, warum:	
Bem zu KKH:	

Cholezystektomie	q Ja	q Nein	
------------------	------	--------	--

**Hatten Sie erneute Koliken ? Waren Sie nochmals gelb ? Fieber ? Bauchspeicheldrüsenentzündung ?**

Weitere Steinprobleme ?	q Ja	q Nein	
-------------------------	------	--------	--

Koliken	q Ja	
---------	------	--

Ikterus	q Ja	Gleichzeitiges Fieber ?	q Mit	q Ohne	
---------	------	-------------------------	-------	--------	--

Biliäre pankreatitis	q Ja	
----------------------	------	--

**Bem zu bil, Beschwerden:**

**Hatten Sie nach dem Eingriff vermehrt Verdauungsprobleme ? Blähungen ? Völlegefühl Aufstossen ? Bauchschmerzen ?**

**Hatten Sie diese Beschwerden bereits vor dem Eingriff bei uns ? Wenn ja, sind sie stärker oder weniger stark**

Postintervent. Beschwerden	q Ja	q Nein	
----------------------------	------	--------	--

Blähungen	q Ja	Blähungen	q Ja	q Nein	q Verbessert	q Verschlechtert
Völlegefühl	q Ja	Völlegefühl schon vorher	q Ja	q Nein	q Verbessert	q Verschlechtert
Aufstossen	q Ja	Aufstossen schon vorher	q Ja	q Nein	q Verbessert	q Verschlechtert
Bauchschmerzen	q Ja	Bauchschmerzen schon vorher	q Ja	q Nein	q Verbessert	q Verschlechtert

Bem. zu postintery, Besch:	
----------------------------	--

## ANEXO 2

### LANGZEITERGEBNISSE NACH ENDOSKOPISCHER PAPILLOTOMIE BEI CHOLEDOCHOLITHIASIS

Name:	Geb. Datum:
Vorname:	Geschlecht:
Adresse:	Telefon:
Gallenblase in situ:	
Wenn CHE, wann:	
Begleiterkrankungen:	
Verlauf:	
ASS oder NSAR Einnahme:	
Dosis, Dauer der Einnahme:	
Voroperationen (Billroth):	
Weite des DHC im Sono:	
<b>Laborparameter</b>	
<b>Bili ges:</b> <b>AP:</b> <b>Gamma-GT:</b> <b>GOT:</b> <b>GPT:</b>	
<b>Leukos:</b>	
<b>Hb:</b>	
<b>ERCP</b>	<b>Datum d. 1. ERCP:</b>
<b>Cholangitis:</b>	<b>Symptome:</b>
<b>Adjuvante Techniken (ESWL)</b>	<b>Komplikationen:</b>
<b>Anzahl ERCP:</b>	
<b>Ursache wiederholter ERCs:</b>	
<b>Bemerkungen zur Technik:</b>	
<b>Positives Cholezystogramm:</b>	