



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANDRÉ SILVA VALE GUIMARÃES OLIVEIRA

***Ecoendoscopia no diagnóstico etiológico da Pancreatite Aguda
Idiopática***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA

DR^a CARINA ISABEL CORDEIRO LEAL

JANEIRO/2021

**Ecoendoscopia no diagnóstico etiológico da Pancreatite Aguda
Idiopática**

**Endoscopic Ultrasound in the etiologic diagnosis of Idiopathic
Acute Pancreatitis**

ANDRÉ SILVA VALE GUIMARÃES OLIVEIRA¹, CARINA ISABEL
CORDEIRO LEAL², NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA^{1,3}

¹FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA

²SERVIÇO DE GASTRENTEROLOGIA, CENTRO HOSPITALAR DE
LEIRIA

³SERVIÇO DE GASTRENTEROLOGIA, CENTRO HOSPITALAR E
UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

ANDRE.VALE@HOTMAIL.COM

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
RESUMO.....	4
PALAVRAS-CHAVE.....	4
ABSTRACT.....	5
KEYWORDS.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	9
COLHEITA DE DADOS.....	9
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	10
PROTOCOLO DE ECOENDOSCOPIA.....	10
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO.....	18
AGRADECIMENTOS.....	19
REFERÊNCIAS.....	20

ABREVIATURAS

ACG: “American College of Gastroenterology”

APA: “American Pancreatic Association”

CIV: Contraste Intravenoso

CPRE: Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM: Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

EcoEDA: Ecoendoscopia

IAP: “International Association of Pancreatology”

LSN: Limite Superior do Normal

PA: Pancreatite Aguda

PAI: Pancreatite Aguda Idiopática

PARI: Pancreatite Aguda Recorrente Idiopática

PC: Pancreatite Crónica

RM: Ressonância Magnética

S-CPRM: Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética com estimulação com secretina

SIRS: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

TC: Tomografia Computorizada

RESUMO

Introdução: A Pancreatite Aguda (PA) é uma doença comum com uma significativa morbimortalidade, sendo a sua causa indeterminada após estudo inicial em aproximadamente 10-20% dos casos. A Ecoendoscopia (EcoEDA) tem sido proposta para o estudo dos doentes com PA idiopática (PAI). O objetivo principal deste estudo foi determinar o valor diagnóstico etiológico da EcoEDA, a frequência relativa das etiologias encontradas e identificar preditores do sucesso diagnóstico da EcoEDA.

Materiais e Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico, utilizando dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos de doentes com um ou mais episódios de PAI submetidos a EcoEDA com o intuito de diagnóstico etiológico entre janeiro de 2010 e novembro de 2019. Através da análise estatística, foi determinado o valor diagnóstico da EcoEDA e pesquisados preditores do seu sucesso diagnóstico.

Resultados: O estudo incluiu 87 doentes (35 homens, média etária – $61,7 \pm 16,8$ anos). Destes, 14 (16,1%) foram submetidos previamente a colecistectomia e 48 (55,2%) apresentaram episódios recorrentes de PA. A EcoEDA identificou uma etiologia em 33 doentes (37,9%), tendo sido encontrada litíase biliar em 17,2%, pancreatite crónica (PC) em 13,8%, uma lesão ocupante de espaço em 8% e *pancreas divisum* em 2,3%. A presença de episódios recorrentes de PA revelou-se um preditor significativo de uma EcoEDA positiva ($p=0,010$). A EcoEDA revelou uma etiologia possível em 42,4% dos doentes que tinham uma colangiopancreatografia por ressonância magnética prévia negativa.

Discussão e Conclusão: A EcoEDA é um meio de diagnóstico com grande utilidade no estudo etiológico da PAI, permitindo identificar uma causa possível num número significativo de doentes. As causas mais frequentemente encontradas são a litíase biliar e a PC e a EcoEDA é mais frequentemente diagnóstica no contexto de episódios recorrentes de PA. A identificação de uma etiologia na EcoEDA permite, em muitos casos, a instituição de um tratamento dirigido.

PALAVRAS-CHAVE

pancreatite, ecoendoscopia, colelitíase, coledocolitíase, pancreatite crónica.

ABSTRACT

Introduction: Acute Pancreatitis (AP) is a common disease with a significant morbidity and mortality, whose etiology remains unclear after initial study in about 10-20% of cases. Endoscopic ultrasound (EUS) has been suggested for the study of patients with idiopathic AP (IAP). The main goal of this study was to determine the diagnostic yield of EUS, the relative frequency of the identified etiologies and to find predictors of a diagnostic EUS.

Materials and Methods: A retrospective unicentric study was conducted using clinical, laboratory and imaging data of patients with one or more episodes of IAP who underwent EUS for etiologic diagnosis between January, 2010 and November, 2019. Statistical analysis was performed to determine the diagnostic yield of EUS and to search for predictors of its diagnostic success.

Results: 87 patients were included in the study (35 males, mean age $61,7 \pm 16,8$ years). 14 of these (16,1%) had previously undergone cholecystectomy and 48 (55,2%) had suffered recurrent episodes of AP. EUS found an etiology in 33 patients (37,9%), with biliary lithiasis being found in 17,2%, chronic pancreatitis (CP) in 13,8%, space-occupying lesions in 8% and *pancreas divisum* in 2,3%. The presence of recurrent episodes of AP was found to be a significant predictor of a positive EUS ($p=0,010$). EUS revealed a possible etiology in 42,4% of patients who had a previous negative magnetic resonance cholangiopancreatography.

Discussion and conclusion: EUS is a very useful diagnostic method in the search for an etiology in IAP, allowing the identification of a possible cause in a significant number of patients. The most frequently found etiologies are biliary lithiasis and CP and EUS is more frequently positive in the setting of multiple episodes of AP. The identification of an etiology by EUS allows, in many cases, for a more targeted treatment.

KEYWORDS

pancreatitis, endoscopic ultrasonography, gallstones, chronic pancreatitis.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma doença comum com uma incidência anual de 4,6-100 por 100 000 pessoas [1], tendo esta vindo a aumentar na Europa. É uma das principais causas de internamento hospitalar por doenças do aparelho digestivo.

A fisiopatologia da PA é complexa e envolve uma reação inflamatória aguda do tecido pancreático desencadeada por dois principais mecanismos, nomeadamente a ativação intra-pancreática de enzimas digestivas, por fusão de lisossomas com grânulos de zimógenos (como o tripsinogénio) decorrente de um processo obstrutivo nos canais pancreáticos, e efeitos tóxicos diretos (resultantes da ingestão de álcool ou toma de fármacos) sobre células pancreáticas levando a sinalização intracelular anormal de cálcio. [2]

O resultado de ambos os processos é a lesão acinar e consequente resposta inflamatória, de intensidade variável, que nos casos mais severos culmina na síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) e falência multiorgânica.

O diagnóstico da PA assenta em dados clínicos, analíticos e imagiológicos, sendo necessária a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: dor abdominal característica (de início súbito, localizada aos quadrantes superiores do abdómen e com irradiação dorsal); lípase ou amílase séricas três vezes acima do limite superior do normal e achados típicos em exames de imagem (tomografia computadorizada (TC) com contraste intravenoso (CIV), ressonância magnética (RM) ou ecografia abdominal).

Em relação à etiologia, esta pode ser inicialmente identificada em aproximadamente 80-90% dos casos. Embora as causas mais frequentes sejam a litíase biliar e o consumo de álcool, a presença de outros tóxicos, autoimunidade e/ou alterações anatómicas deve ser equacionada (**Tabela 1**). [3-5] Roberts et al. [1] verificaram que a litíase biliar é a etiologia predominante nos países sul-europeus, sendo o álcool apontado como agente etiológico mais comum nos países da Europa de Leste.

Tabela 1. Etiologias de Pancreatite Aguda
Litíase e Microlitíase Biliar
Álcool
Hipertrigliceridemia
Hipercalcemia
Pancreatite Hereditária/Mutações genéticas (por exemplo [p.e.] CFTR, SPINK-1 ou PRSS-1)
Fármacos/Substâncias tóxicas (p.e. azatioprina, 6-mercaptopurina, didadosina, valproato de sódio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e mesalazina)
Doenças Autoimunes (p.e. doença relacionada com IgG4, vasculites sistêmicas e lúpus eritematoso sistêmico)
Pós-Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
Tumores pancreatobiliares (p.e. ampuloma e neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN))
Anomalias anatômicas (p.e. <i>Pancreas divisum</i> e Pâncreas Anular)
Disfunção do Esfíncter de Oddi

De acordo com as recomendações [6-7], o estudo inicial na PA deve incluir, além da colheita de uma história clínica detalhada, o doseamento de enzimas hepáticas, cálcio e triglicéridos e a ecografia abdominal. Nos casos em que a etiologia não é identificada no estudo inicial (aproximadamente 10-20%) utiliza-se a designação de Pancreatite Aguda de Causa Indeterminada ou Pancreatite Aguda Idiopática (PAI).

A história natural destes doentes não está bem esclarecida, porém estudos demonstram um risco importante de recorrência (até 50%), levando a uma situação designada por Pancreatite Aguda Recorrente Idiopática (PARI) e eventual evolução para Pancreatite Crônica (PC). A PARI caracteriza-se pela existência de dois ou mais episódios de PAI, estando ausentes sinais de pancreatite crônica; a resolução clínica completa entre episódios é um critério não consensual. [3]

A abordagem diagnóstica dos doentes com PAI é controversa. O “American College of Gastroenterology” (ACG) recomenda a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM), podendo esta ser complementada por estimulação com secretina (S-CPRM), e a Ecoendoscopia ou Ultrassonografia Transendoscópica (EcoEDA). [6] No entanto, as recomendações conjuntas da “International Association of Pancreatology” (IAP) e “American Pancreatic Association” (APA), advogam uma abordagem sequencial, dando primazia à EcoEDA e só no caso de esta se revelar inconclusiva realizar a CPRM. [7]

O papel da EcoEDA no diagnóstico etiológico da PA tem sido amplamente debatido. Na literatura, a acurácia diagnóstica varia entre 29-80%, sendo sobretudo útil no diagnóstico

de litíase, atingindo sensibilidade de 80%, e na detecção de estigmas de Pancreatite Crónica. Os resultados são mais favoráveis à S-CPRM na detecção de anomalias anatómicas. [8] Atendendo às suas potencialidades diagnósticas e perfil de segurança, vários autores têm advogado a sua realização em estádios precoces da marcha diagnóstica. Este estudo tem como objetivo determinar o valor diagnóstico etiológico da EcoEDA numa população com PAI num hospital terciário, bem como identificar a frequência relativa das diferentes etiologias encontradas. Como objetivo secundário, pretende-se também identificar quais os preditores clínicos, laboratoriais e imagiológicos de EcoEDA diagnóstica nesta população.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

Foram incluídos neste estudo retrospectivo e unicêntrico todos os doentes com um ou mais episódios de pancreatite aguda sem etiologia conhecida após estudo inicial (pancreatite aguda idiopática) propostos para realização de EcoEDA com intuito diagnóstico entre janeiro de 2010 e novembro de 2019. Os critérios de diagnóstico de pancreatite aguda e exames complementares realizados foram revistos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Critérios de Seleção
Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none">- Internamento entre janeiro de 2010 e novembro de 2019- Diagnóstico de pancreatite aguda por pelo menos 2 dos 3 critérios seguintes:<ul style="list-style-type: none">- Apresentação clínica sugestiva- Amilase/Lipase 3xLSN- Exame de imagem compatível- Doentes classificados como tendo pancreatite aguda de causa indeterminada após as seguintes investigações:<ul style="list-style-type: none">- Anamnese (incluindo antecedentes patológicos, história medicamentosa, hábitos alcoólicos e antecedentes familiares) e exame objetivo- Análises laboratoriais (incluindo triglicéridos e cálcio)- Exame de imagem (ecografia abdominal e/ou TC e/ou RM)- Realização de EcoEDA entre janeiro de 2010 e novembro de 2019
Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none">- Sem registos ou resultados de exames prévios- Doentes com causa provável identificada na investigação etiológica

LSN – Limite superior do normal; TC – Tomografia computadorizada; CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

Colheita de Dados

Através da consulta dos processos clínicos dos doentes selecionados, foram colhidas as seguintes informações: sexo, idade, hábitos alcoólicos, história familiar de doença pancreática, presença de vesícula biliar, tipo de pancreatite (edematosa ou necrotizante), gravidade (pela Classificação de Atlanta de 2012) [9] e complicações da pancreatite, presença de SIRS, número de episódios, resultados de exames laboratoriais (amilase, lipase e enzimas hepáticas) e de imagem (ecografia abdominal, TC, CPRM e Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE)), realização de estudo genético, resultados da EcoEDA e tratamento instituído.

Considerações Éticas

O protocolo do estudo foi submetido à Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, que forneceu um parecer favorável para a sua realização.

Protocolo de EcoEDA

De uma forma geral, as EcoEDA foram realizadas após o momento da alta hospitalar, de forma a permitir uma melhor interpretação dos achados ecográficos fora do episódio agudo [10].

Foram utilizados equipamentos Pentax acoplados a ecógrafo Hitachi Aloka. O recurso a ecoendoscópio radial (Pentax 3670 URK) ou linear (Pentax 3270 UK ou 3870 UTK) foi decidido pelo Gastrenterologista, previamente ao procedimento, não existindo critérios de seleção protocolados.

Foram avaliadas características parenquimatosas e ductais pancreáticas, assim como a aparência das vias biliares extra-hepáticas e da vesícula biliar. Cálculos < 3 mm foram classificados como microlitíase e ≥ 3 mm como litíase. Foram usados os critérios de Rosemont para o diagnóstico de Pancreatite Crónica. [11]

Análise estatística

Foi realizada análise de frequências para todas as variáveis nominais e calculadas as médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas. Foram considerados valores “outliers”, das variáveis quantitativas, aqueles que ultrapassavam os “boxplots” de extremos e quartis. As diferenças entre grupos de variáveis qualitativas foram analisadas usando o teste de Qui-quadrado. Foi realizada uma regressão logística para avaliar os efeitos das variáveis quantitativas na probabilidade da EcoEDA permitir o diagnóstico. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,050$. Os dados foram analisados usando o SPSS Statistics 26.

RESULTADOS

Foram selecionados 87 doentes com PAI submetidos a EcoEDA no período de 10 anos. A média etária dos doentes foi $61,7 \pm 16,8$, sendo que 35 (40,2%) eram do sexo masculino. Apenas 3 doentes (3,4%) reportaram história familiar de doença pancreática, dos quais 2 tinham história de neoplasia e 1 de pancreatite aguda. Quatorze doentes (16,1%) tinham realizado colecistectomia previamente. Em 80 casos (92%), o episódio de pancreatite foi do tipo edematoso e em 12 doentes (13,8%) ocorreram complicações locais.

Em 39 doentes (44,8%) verificou-se apenas um episódio de pancreatite aguda antes da realização da EcoEDA. Ocorreram episódios recorrentes em 48 doentes (55,2%), sendo o número médio de episódios nestes doentes de $2,6 \pm 1,2$ (o número máximo de episódios de pancreatite foi 8).

Estava presente elevação das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase ou fosfatase alcalina ou gama-glutamil transferase) em 49 (58,3%) doentes durante o episódio de PA. Em todos os casos foi realizada ecografia abdominal previamente à EcoEDA. A TC abdominal e a CPRM foram realizadas antes da EcoEDA em 67 (77%) e 33 (37,9%) dos casos, respetivamente. A presença de CPRE prévia foi registada em 5 (5,7%) dos doentes. Nenhum doente foi submetido a estudo genético com pesquisa de mutações nos genes CFTR, SPINK-1 ou PRSS-1 antes de realizar EcoEDA (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características de base da amostra	
Idade (anos)	61,7 ± 16,8
Sexo	
- Masculino, n (%)	35 (40,2)
- Feminino, n (%)	52 (59,8)
Hábitos alcoólicos (<50 g/dia), n (%)	11 (29,7)
História familiar de doença pancreática, n (%)	3 (3,4)
- Neoplasia, n (%)	2 (2,3)
- Pancreatite aguda, n (%)	1 (1,1)
Colecistectomia prévia, n (%)	14 (16,1)
Tipo de Pancreatite	
- Edematosa, n (%)	80 (92)
- Necrotizante, n (%)	7 (8)
Gravidade (Atlanta 2012)	
- Ligeira, n (%)	68 (78,2)
- Moderada, n (%)	16 (18,4)
- Severa, n (%)	3 (3,4)
SIRS, n (%)	10 (11,5)
Complicações locais, n (%)	12 (13,8)
- Coleção Peripancreática Aguda, n (%)	4 (4,6)
- Pseudoquisto, n (%)	3 (3,4)
- Coleção Necrótica Aguda, n (%)	5 (5,7)
Primeiro episódio, n (%)	39 (44,8)
Episódios recorrentes, n (%)	48 (55,2)
- 2,00, n (%)	31 (35,6)
- 3,00, n (%)	11 (12,6)
- 4,00, n (%)	3 (3,4)
- 5,00, n (%)	1 (1,1)
- 6,00, n (%)	1 (1,1)
- 8,00, n (%)	1 (1,1)
Amilase (xLSN)	13,8 ± 11,1
Lipase (xLSN)	23,5 ± 29,0
Enzimas hepáticas elevadas, n (%)	49 (58,3)
Ecografia Abdominal prévia, n (%)	87 (100)
TC abdominal prévia, n (%)	67 (77)
CPRM/S-CPRM prévia, n (%)	33 (37,9)
CPRE prévia, n (%)	5 (5,7)

LSN – Limite superior do normal; TC – Tomografia computadorizada; CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética; S-CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética com estimulação por Secretina; CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica.

A EcoEDA revelou valor diagnóstico em 33 doentes (37,9%) (**Tabela 4**). A etiologia mais frequentemente encontrada foi a litiasica (17,2% do total, 38,9% dos casos em que se

chegou ao diagnóstico), sendo o achado mais frequente a microlitíase vesicular (6,9% do total, 16,7% dos casos em que se chegou ao diagnóstico). A litíase e a microlitíase do colédoco estavam presentes, no seu conjunto, em 6 doentes (6,8% do total, 16,6% dos casos em que se chegou ao diagnóstico). O segundo diagnóstico mais frequente foi a pancreatite crónica (13,8% do total, 36,1% dos casos em que se chegou ao diagnóstico). Em 8% dos casos (19,4% dos casos em que se chegou ao diagnóstico), foi encontrada uma lesão ocupante de espaço que se considerou estar em relação com os episódios de pancreatite, havendo 5 casos de lesões quísticas, 1 caso de um ampuloma e 1 caso de um adenoma duodenal. Em 2 doentes (2,3% do total, 5,6% daqueles em que se chegou a um diagnóstico), a EcoEDA revelou a presença de *pancreas divisum* (Tabela 5).

Tabela 4. Achados na Ecoendoscopia	
Sem alterações, n (%)	51 (58,6)
Litíase Vesicular, n (%)	2 (2,3)
Microlitíase Vesicular, n (%)	6 (6,9)
Litíase das Vias biliares, n (%)	3 (3,4)
Microlitíase das Vias biliares, n (%)	3 (3,4)
<i>Pancreas Divisum</i> , n (%)	2 (2,3)
Ampuloma, n (%)	1 (1,1)
Lesão quística pancreática, n (%)	5 (5,7)
Adenoma Duodenal, n (%)	1 (1,1)
PC confirmada, n (%)	1 (1,1)
Sugestivo PC, n (%)	2 (2,3)
Indeterminado para PC, n (%)	10 (11,5)

PC – Pancreatite crónica

Tabela 5. Etiologias detetadas	
Litíase biliar, n (%)	15 (41,7)
Pancreatite Crónica, n (%)	12 (33,3)
Lesão ocupante de espaço, n (%)	7 (19,4)
<i>Pancreas Divisum</i> , n (%)	2 (5,6)

Em 21 (24,1%) dos doentes, foi instituído tratamento com base nos achados da EcoEDA, tendo este sido cirúrgico em 8 (9,2%), endoscópico em 8 (9,2%) e médico em 5 (5,7%).

Em 14 (42,4%) dos 33 doentes que tinham uma CPRM prévia negativa, a EcoEDA revelou uma etiologia possível.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,010$) na presença de achados diagnósticos na EcoEDA quando esta foi realizada após episódios recorrentes de PA em comparação com a sua realização após um único episódio, tendo sido mais frequente a identificação de uma etiologia quando realizada em doentes com mais do que um episódio (**Tabela 6**). Não foi verificada uma probabilidade aumentada de obter uma EcoEDA diagnóstica com o aumento do número de episódios ($p=0,055$). A gravidade e o tipo de pancreatite, assim como a presença de complicações locais, o grau de elevação das enzimas pancreáticas e a presença de elevação das enzimas hepáticas não se mostraram preditores significativos de um resultado positivo na EcoEDA.

Tabela 6. Acuidade diagnóstica da EcoEDA por número de episódios		
	Primeiro episódio de PA	PA recorrente
EcoEDA diagnóstica, n (%)	9 (23,1)	24 (50,0)
EcoEDA não diagnóstica, n (%)	30 (76,9)	24 (50,0)

PA – Pancreatite aguda

A distribuição dos achados na EcoEDA foi diferente nos casos em que ocorreram complicações locais ($p=0,046$), circunstâncias em que a litíase biliar, assim como quistos pancreáticos foram as alterações mais frequentemente detetadas. Os achados ultrassonográficos correspondentes a “PC confirmada” e “Sugestivo de PC” foram mais comuns nos casos com história familiar relevante ($p<0,001$).

Foi realizado tratamento com base nos achados da EcoEDA com maior frequência quando ocorreram complicações locais ($p=0,024$) e nos casos de episódios recorrentes ($p=0,006$). Este tratamento foi mais frequentemente cirúrgico ou endoscópico quando ocorreu elevação das enzimas hepáticas ($p=0,013$).

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a identificação de uma etiologia para a PA em 37,9% dos casos através da realização da EcoEDA. Este valor é inferior ao reportado por Umans et al. [12] numa meta-análise recente, que engloba 1490 doentes e reporta um valor diagnóstico de 59%. Porém, está incluído no seu intervalo de predição de 32-82%. Sendo a EcoEDA uma técnica em contínuo desenvolvimento, a inclusão de doentes num período temporal alargado pode subestimar o valor atual da técnica. Por outro lado, destaca-se que a EcoEDA revelou uma etiologia possível para os episódios de PA em 42,4% dos doentes que tinham uma CPRM prévia sem alterações (sendo que em 78,6% destes o diagnóstico se inseriu nas categorias de litíase biliar ou PC). Além de um importante acréscimo diagnóstico, este dado reforça a complementaridade destes exames e que a EcoEDA pode estar indicada mesmo após uma CPRM negativa.

O único preditor de um resultado positivo na EcoEDA foi a presença de episódios recorrentes de PA, o que é consistente com o estudo de Wilcox et al. [13], que revelou uma maior percentagem de EcoEDA positivas nos doentes com episódios recorrentes, mas não com o de Valverde-López et al. [14] em que esta diferença não foi significativa. Ao contrário de outros estudos em que foi encontrado um “diagnostic yield” significativamente maior em doentes com a vesícula biliar *in situ* [12,14], no nosso estudo, a presença de colecistectomia prévia não esteve associada a diferenças significativas nos achados da EcoEDA. Os autores colocam a hipótese de que o reduzido número amostral possa influenciar estes resultados.

As principais causas detetadas foram a litíase biliar (41,7%) e a pancreatite crónica (33,3%), o que é consistente com o que é descrito na literatura [8, 12]. Destaca-se ainda o diagnóstico de duas lesões sólidas – um ampuloma e um adenoma duodenal – com potencial para transformação maligna.

Em 24,1% dos doentes, a EcoEDA permitiu instituir um tratamento dirigido à etiologia e, considerando os resultados de estudos anteriores [14], é esperado que estas intervenções melhorem significativamente o prognóstico destes doentes.

De facto, a identificação da doença litiásica é de grande importância, pois existem tratamentos eficazes (como a colecistectomia e a CPRE com esfínterotomia endoscópica) que permitem diminuir as recorrências [15] e, por conseguinte, a morbidade e mortalidade associadas. O facto da EcoEDA ter sido realizada, geralmente, após a data da alta hospitalar (com o intuito de permitir uma melhor interpretação das imagens sem possíveis distratores

como alterações decorrentes do processo inflamatório em curso) pode subestimar a frequência da litíase como etiologia, dada a hipótese de migração espontânea dos cálculos.

Relativamente à pancreatite crônica, não é tão claro o benefício da sua identificação na EcoEDA, sobretudo em estádios iniciais [8, 16-17]. Na ausência de armas terapêuticas curativas para a maioria dos casos, é importante a vigilância das complicações da progressão da doença (como o desenvolvimento de diabetes mellitus, diminuição da densidade mineral óssea e potencial aumento do risco de cancro do pâncreas) associada a algumas intervenções que permitem melhorar a qualidade de vida dos doentes. Estas incluem a analgesia (com analgésicos simples, anti-inflamatórios não esteroides, opióides e nalguns casos bloqueio do plexo celíaco), a suplementação com enzimas pancreáticas (nos casos em que as manifestações de insuficiência exócrina o justificam), a recomendação de abstinência de álcool e tabaco com vista à diminuição da incidência de episódios de agudização da PC e de progressão da doença e, em casos refratários, o recurso a procedimentos cirúrgicos ou endoscópicos de descompressão dos ductos pancreáticos. Nesta população em particular, a EcoEDA pode assumir um papel diagnóstico e terapêutico. [18]

É importante salientar que, apesar de ter sido encontrada uma associação entre a existência de história familiar e a presença de estigmas de PC na EcoEDA, o número de indivíduos era muito reduzido, não permitindo, assim, afirmar que essa relação existe. No entanto, este achado pode colocar em evidência a eventual relevância da pesquisa de causas genéticas. Não existindo atualmente indicações bem definidas para a realização do estudo genético, tem sido proposto que este seja efetuado em doentes jovens (com idades inferiores a 30-35 anos) após um ou mais episódios de PAI, especialmente na presença de história familiar significativa. [6, 19-20]

Os resultados deste estudo reforçam a validade da EcoEDA no estudo dos doentes com PAI, principalmente nos que sofreram mais do que um episódio de PA. Dada a sua segurança, a utilização desta técnica no estudo inicial da PA deve ser equacionada. O facto de, num intervalo temporal de aproximadamente dez anos, terem sido realizadas apenas 87 EcoEDA para o estudo etiológico da PAI aponta para uma possível subutilização desta técnica. Por outro lado, e independentemente da percentagem de casos em que a EcoEDA revela alterações relevantes, um resultado negativo tem por si mesmo valor prognóstico. Como foi concluído no estudo de Wilcox et al., [13] a ausência de achados na EcoEDA em doentes com apenas um episódio de PAI, está associada a um risco relativamente baixo de recorrências.

As limitações deste estudo incluem o facto de, por abranger um intervalo temporal relativamente grande (aproximadamente 10 anos), as condições de realização da EcoEDA não foram semelhantes ao longo de todo o período, tendo o equipamento sido melhorado em anos mais recentes, simultaneamente com a capacidade técnica crescente dos gastroenterologistas. A subjetividade associada à interpretação da imagem ecográfica, aliada ao facto de os procedimentos não terem sido todos realizados pelo mesmo gastroenterologista é também uma limitação. Por outro lado, a inexistência de dados de seguimento dos doentes submetidos a EcoEDA não nos permite aferir a influência a longo prazo da realização da mesma, nomeadamente os seus achados e as terapêuticas com base nela instituídas, na história natural da doença, nomeadamente a ocorrência de recorrências e progressão para PC. Relativamente ao caso específico dos doentes nos quais foram identificados estigmas de PC, seriam relevantes dados de seguimento no que diz respeito a eventuais biópsias realizadas, assim como estudos de autoimunidade (como o doseamento da IgG4).

No futuro, será relevante determinar, numa amostra de maiores dimensões, os dados de seguimento dos doentes, avaliando os casos em que ocorreram recorrências, nomeadamente após um tratamento dirigido à etiologia identificada pela EcoEDA. Deve ainda ser estudado em quantos casos uma CPRM revelou uma etiologia depois de uma EcoEDA sem alterações, assim como quais as causas encontradas. A pesquisa posterior de associações com dados clínicos, analíticos e imagiológicos, poderá ajudar a identificar qual o primeiro exame mais adequado para diferentes populações.

CONCLUSÃO

Neste estudo, a EcoEDA apresentou um valor diagnóstico no estudo etiológico da PAI num grupo significativo de doentes, sendo as principais causas identificadas a litíase biliar e a PC. Os dados ecográficos permitiram a instituição de terapêuticas dirigidas numa percentagem significativa da amostra, incluindo em doentes previamente submetidos a outros exames de imagem, como CPRM. Assim sendo, os autores concluem que a EcoEDA é um instrumento importante no estudo inicial dos doentes com PAI, admitindo que possa minimizar a morbimortalidade associada a esta entidade nosológica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Orientador, o Professor Doutor Nuno Miguel Peres de Almeida, e à minha Coorientadora, a Dr^a. Carina Isabel Cordeiro Leal, pela oportunidade de realizar este trabalho com eles, assim como por toda a disponibilidade e conselhos que me concederam.

Agradeço ainda aos meus amigos pelo apoio constante e por tornarem este percurso tão prazeroso.

Por fim, agradeço à minha família pela educação e apoio incondicional que sempre me ofereceram.

REFERÊNCIAS

- [1] Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown T, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017; 17(2):155-165.
- [2] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute Pancreatitis. *Lancet*. 2015; 386(9988):85-96.
- [3] Guda NM, Trikudanathan G, Freeman ML. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(10):720-728.
- [4] Forsmark CE, Vege SS, Wilcok CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2017; 376(6):598-9.
- [5] Vecchio Blanco GD, Gesuale C, Varanese M, Monteleone G, Paoluzi AO. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin J Gastroenterol*. 2019; 12(6):511-524.
- [6] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9):1400-15.
- [7] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013; 13(4 Suppl 2):e1-15.
- [8] Wan J, Ouyang Y, Yu C, Yang X, Xia L, Lu N. Comparison of EUS with MRCP in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87(5):1180-1188.
- [9] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1):102-11.
- [10] Jenssen C, von Lampe B, Kahl S. Endoscopic Ultrasound in Acute Pancreatitis. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013; 1(2):554-559.
- [11] Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(7):1251-61
- [12] Umans DS, Rangkuti CK, Spera Weiland CJ, Timmerhuis HC, Bouwense SAW, Fockens P, et al. Endoscopic ultrasonography can detect a cause in the majority of patients with

idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020; 52(11):955-964.

[13] Wilcox CM, Seay T, Kim H, Varadarajulu S. Prospective Endoscopic Ultrasound-Based Approach to the Evaluation of Idiopathic Pancreatitis: Causes, Response to Therapy, and Long-term Outcome. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(9):1339-48.

[14] Valverde-López F, Ortega-Suazo EJ, Wilcox CM, Fernandez-Cano MC, Martinez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Endoscopic ultrasound as a diagnostic and predictive tool in idiopathic acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(3):305-312.

[15] van Geenen EJM, van der Peet DL, Mulder CJJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc*. 2009; 23(5):950-6.

[16] Hernandez LV, Catalano MF. EUS in the diagnosis of early-stage chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(3):243-9.

[17] Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz H, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(4):507-11.

[18] Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019; 322(24):2422-2434.

[19] Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, Khashab MA, Kamal A, Lennon AM et al. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:1320-9

[20] Culetto A, Rouanet M, Bournet B, Buscail L. Genetic Testing in Young Adult Patients With Idiopathic Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:624