

ANA PAULA RODRIGUES GUIMARÃES

**MANOMETRIA BILIAR EM
PACIENTES SUBMETIDOS À COLANGIOPANCREATOGRÁFIA
RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Stephan Geocze

Co - orientador: Dr. Ermelindo Della Libera Junior

Coordenadora da Pós-Graduação: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Cardoso Gomes Ferraz

São Paulo

2009

Guimarães, Ana Paula Rodrigues

Manometria biliar em pacientes submetidos à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica / Ana Paula Rodrigues Guimarães. – São Paulo, 2009.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências.

Título em Inglês: *Biliary manometry in patients referred to ERCP.

- | | | |
|----------------------------|----------------------|----------|
| 1. Manometria endoscópica. | 2. Esfíncter de Oddi | 3. CPRE. |
| 4. Disfunção | 5. Biliary* | |

Dedicatória

À

Minha mãe: Maria de Nazaré Ferreira Rodrigues,

Minha tia: Rosa Maria Ferreira Rodrigues

Que, mesmo à distância, nunca duvidaram da minha capacidade e muito contribuíram para minha formação profissional.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Stephan Geocze, pela confiança, acolhida e incentivo profissional desde o início de minha jornada em São Paulo.

Ao Prof.Dr. Ângelo Paulo Ferrari Junior pelos ensinamentos científicos e estímulos para o desenvolvimento deste Trabalho.

Ao Doutor Ermelindo Della Libera Junior, pela paciência e orientação diária aplicadas ao setor de Endoscopia da Universidade Federal de São Paulo.

Aos Drs. e colegas da Pós-Graduação Laura Cotta Ornellas, Patrícia Piauilino, Geraldo Hemerly, Simone Stefanuto, Mônica Novis, Fernanda Prata Thuler e Cristina Hervoso pela colaboração e companheirismo.

Aos Drs. Frank Shigueo Nakao, Gustavo Andrade e Marcelo Cury pela atenção dispensada a este Trabalho.

Ao Dr. Rodrigo Rodrigues pela grande ajuda e continuidade do trabalho de pesquisa sobre o tema esfíncter de Oddi

À Prof^a. Dr^a. Ivonete Sandra de Souza e Silva pelas horas de orientação e amizade

À enfermeira Renata e todo grupo de funcionários do Centro de Endoscopia Digestiva e Respiratória, especialmente aos auxiliares Marivalda e Rogério, pela amizade e cooperação.

Aos pacientes, que muito gentilmente, permitiram a execução deste Trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo que financiou parte deste Trabalho. (Processo n° 01/02462-4)

Sumário

Dedicatória	III
Agradecimentos	iv
Sumário.....	VI
Lista de Figuras.....	VIII
Lista de Quadros.....	IX
Lista de Tabelas.....	X
Lista de Abreviaturas.....	XI
Resumo.....	1
Abstract.....	3
1- INTRODUÇÃO	4
2 - OBJETIVOS	5
3 -REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
3.1 Anatomia do Esfíncter de Oddi.....	6
3.2 Fisiologia do Esfíncter de Oddi	7
3.3 Disfunção do Esfíncter de Oddi	9
3.4 Diagnóstico da Disfunção do Esfíncter de Oddi	11
3.4.1 Manometria do Esfíncter de Oddi.....	11
3.4.2. Exames Radiológicos	16
3.4.3. Testes Clínicos:	19
3.5 Tratamento da Disfunção do Esfíncter de Oddi.....	19
4 - PACIENTES E MÉTODO.....	22
4.1 Pacientes	22
4.2 Consentimento informado.....	22

4.3 Coleta de dados.....	23
4.4 Método	24
4.4.1. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e Manometria	24
4.4.2. Complicações	29
4.5 Análise Estatística.....	30
5. RESULTADOS	31
5.1 Grupo 1: Pacientes que realizaram manometria.....	31
5.1.1. Diagnósticos da CPRE	31
5.1.2. Pacientes com Disfunção do esfíncter de Oddi(DEO).....	33
5.1.3 Pacientes sem Disfunção do Esfíncter de Oddi (DEO).....	35
5.1.4 Complicações gerais	35
5.2 Grupo 2 : Pacientes que não realizaram a MEO	38
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÕES	48
8. ANEXOS	47
8.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	49
8.2. Aceitação do Comitê de Ética.....	50
8.3. Mudança de Autor.....	51
9. REFERÊNCIAS.....	52

Lista de Figuras

Figura 1. Esfíncter de Oddi

Figura 2. Aparelho de Manometria Bilio-pancreática

Figura 3. Cateter de Manometria Bilio-pancreática

Figura 4. Curva de pressão normal do EO

Lista de Quadros

- Quadro 1.** Classificação clássica de Milwaukee para DEO.
- Quadro 2.** Classificação contemporânea para a DEO
- Quadro 3.** Valores médios das pressões do esfíncter biliar e pancreático.

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Indicações para realização da CPRE nos 71 pacientes submetidos à Manometria do Esfíncter de Oddi
- Tabela 2.** Agrupamento das doenças dos pacientes submetidos à MEO
- Tabela 3.** Frequência dos diagnósticos da CPRE nos 18 pacientes com DEO
- Tabela 4.** Hipertensão do Esfíncter de Oddi X Número de tentativas de canulação da papila
- Tabela 5.** Frequência das complicações decorrentes da CPRE e MEO
- Tabela 6.** Complicações X Hipertensão do Esfíncter de Oddi
- Tabela 7.** Complicações X Número de tentativas de canulação da papila
- Tabela 8.** Diagnósticos da CPRE nos 39 pacientes que não realizaram a MEO

Lista de Abreviaturas

BII - Billroth II

CCK - Colecistocinina

CEDIR - Centro de Endoscopia Digestiva e Respiratória

CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

DEO - Disfunção do Esfíncter de Oddi

EE - Esfincterotomia endoscópica

EO - Esfíncter de Oddi

Fr - French

MEO - Manometria do Esfíncter de Oddi

mmHg - Milímetros de mercúrio

NO ou ON - Óxido nítrico

p - Nível descritivo

PA - Pancreatite aguda

SOD- Sphincter of Oddi dysfunction

SOM- Sphincter of Oddi manometry

TGI - Trato gastrointestinal

US - Ultrassonografia

UNIFESP – EPM - Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina

RESUMO

Introdução: A manometria do esfíncter de Oddi (MEO) é o padrão ouro para diagnóstico de disfunção do esfíncter de Oddi (DEO). A prevalência desta alteração em pacientes encaminhados à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a sua importância clínica são desconhecidas no meio acadêmico brasileiro.

Objetivos: Avaliar a prevalência da DEO nos pacientes submetidos à CPRE, correlacionar o diagnóstico de DEO com as doenças diagnosticadas na CPRE e com o número de tentativas de cateterização da via biliar; avaliar a taxa de sucesso na realização da manometria do esfíncter de Oddi (MEO) e as complicações do método.

Pacientes e Métodos: Realizamos um estudo prospectivo em pacientes encaminhados para CPRE no Setor de Endoscopia Digestiva da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital São Paulo – UNIFESP. Foram evitadas drogas anticolinérgicas ou meperidina. O número de tentativas de cateterização profunda da via biliar foi registrado e estratificado em ≤ 5 (fácil canulação) e > 5 (difícil canulação).

Resultados: Foram incluídos 110 pacientes. A MEO biliar foi conseguida com sucesso em 71 (64,5%). A média de idade foi de 51,4 anos, sendo 29 homens. A DEO foi observada em 18/71 pacientes (25,3%), sendo 11 mulheres e sete homens. Os 71 pacientes foram estratificados em quatro grupos conforme resultado da CPRE: exame normal (16), litíase biliar incluindo litíase vesicular e dos ductos biliares (39), neoplasia biliar (9) e estenose inflamatória ou benigna (7). DEO foi observada em 5/16 pacientes com exames normais, 7/39 com litíase, 3/9 com

neoplasia e 3/7 com estenose benigna, sem diferença estatística entre os grupos avaliados ($p = 0,63$). Não se observa maior prevalência de DEO nos pacientes que tiveram cateterização da via biliar mais difícil ($p = 0,81$) ou naqueles que tiveram complicações ($p = 0,82$). Observa-se uma taxa de 15,4% de complicações gerais relacionadas com a CPRE e/ou MEO, porém somente 2/71 (2,8%) pacientes desenvolveram pancreatite leve após o procedimento.

Conclusões: Observou-se elevada prevalência de DEO nos pacientes submetidos à CPRE, independente do diagnóstico colangiográfico. O número de tentativas para canulação da via biliar não interferiu no diagnóstico da DEO. A MEO mostrou-se um método seguro e possível na maioria dos pacientes do presente estudo.

ABSTRACT

The SOM is the standard gold for diagnosis of dysfunction of the sphincter of Oddi. The prevalence of this in patients in ERCP and its clinical importance are unknown in Brasil. The objectives were to evaluate the prevalence of the SOD in the patients submitted to the ERCP, to correlate the diagnosis of SOD with the illnesses in the ERCP, the number of attempts of canulation and SOD; to evaluate the tax of success of the SOM and the complications. We carry through a prospective study in patients directed for ERCP in the unit of the Digestive Endoscopy of the Hospital São Paulo - UNIFESP. Anticholinergics or meperidine doesn't be used. The number of attempts of deep canulation was registered, if ≤ 5 canulation easy and > 5 difficult. 110 patients had been enclosed. The biliary SOM was obtained successfully in 71 (64.5%). The age average was of 51, 4 years. The SOD was observed in 18/71 patients (25.3%), 11 women and 7 men. The 71 patients had been located in four groups in agreement result of the ERCP: biliary normal examination (16), litíase (39), biliary neoplasia (9) and estenosis (7). SOD was observed in 5/16 patients with normal examinations, 7/39 with litíase, 3/9 with neoplasia and 3/7 with estenosis, without difference statistics between the evaluated groups ($p = 0,63$). Greater prevalence of SOD was not observed in the patients who had had exam more difficult ($p = 0,81$) or in them that had had complications ($p = 0,82$). A tax of complications was 15,4%. Only 2/71 (2.8%) developed light pancreatite after SOM. High prevalence of DEO in the patients submitted to the CPRE, independent of the ERCP diagnosis was observed. The canulation did not intervene with the diagnosis of the SOD. The SOM revealed a safe method in the patients of the present study.

1. INTRODUÇÃO

A disfunção do esfíncter de Oddi (DEO) é um conjunto de alterações motoras ou estruturais do esfíncter de Oddi (EO) capazes de obstruir o fluxo de bile e suco pancreático para a luz duodenal. Ocorre em cerca de 1 a 2% dos pacientes que desenvolvem sintomas biliares pós-colecistectomia [1, 2] e é citado como causa importante de pancreatite aguda recorrente [3].

O principal sintoma é a dor do tipo biliar ou do tipo pancreático associado a alterações dos testes hepáticos ou da amilase [1, 2].

Estas alterações ocorrem devido ao aumento da pressão basal do EO e dos ductos biliar e pancreático, impedindo o fluxo adequado de bile e suco pancreático para a luz duodenal [4].

A manometria do esfíncter de Oddi (MEO) é o método padrão ouro para diagnóstico de DEO, através da identificação de uma pressão basal elevada do esfíncter de Oddi [5].

A MEO é realizada durante a colangiografia pancreática retrógrada endoscópica (CPRE) e apresenta como principal complicação a pancreatite aguda [5].

No Brasil há poucos estudos sobre a manometria endoscópica do EO, portanto não se conhece a taxa de DEO entre os pacientes encaminhados para realização de CPRE e a presença de DEO associada às diversas doenças biliares.

Este estudo objetiva estabelecer o método da MEO em nosso meio acadêmico e avaliar a prevalência de DEO entre os pacientes encaminhados para CPRE, assim como as possíveis complicações relacionadas ao método.

2. OBJETIVOS

- 1- Determinar a prevalência da Disfunção do Esfíncter de Oddi nos pacientes submetidos à CPRE diagnóstica ou terapêutica por doença biliar.
- 2- Determinar a taxa de sucesso na realização da manometria do esfíncter de Oddi (MEO).
- 3- Determinar a correlação entre o número de tentativas de cateterização da via biliar e a presença da DEO.
- 4- Determinar a correlação entre os diagnósticos da CPRE e a presença da DEO.
- 5- Determinar a segurança e complicações do método.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Anatomia do Esfíncter de Oddi

O EO é uma estrutura anatômica composta por um arranjo anelar de fibras musculares lisas, circulares e longitudinais, que envolvem a terminação dos ductos biliar e pancreático, apresentando comprimento aproximado de 6 a 10 mm, localizada na segunda porção duodenal [6, 7].

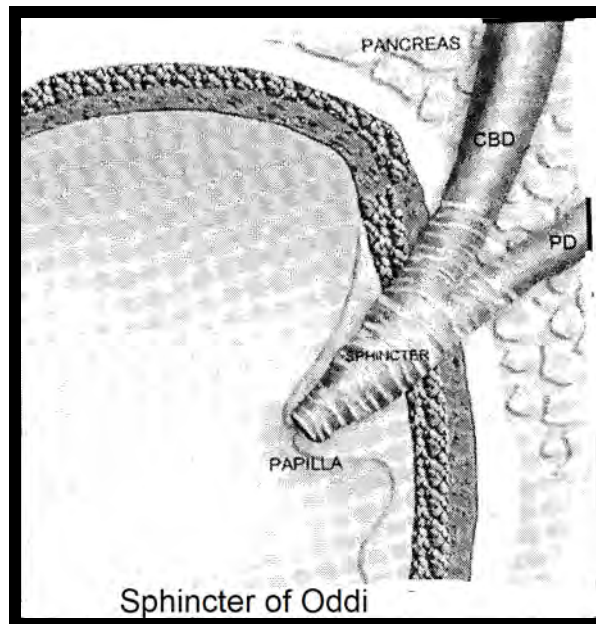
Descrito originalmente por Glisson em 1654, suas principais funções consistem em regular o fluxo de bile e suco pancreático para o duodeno e prevenir o refluxo duodeno-biliar [1, 8, 9].

Um importante trabalho para identificação do EO foi realizado em 1887, por Oddi, que utilizou uma técnica especial com maceração e coloração de peças em cães e carneiros. O autor enfatizou a relação entre o esfíncter e o duodeno, levando tal estrutura o seu próprio nome [10].

Os estudos anatômicos e embriológicos posteriores de Schwegler e Boyden e de Rettori confirmaram a presença de um esfíncter original e independente em associação com os músculos duodenais [11].

Em seguida, Papalmitiades e Rettori definiram a formação dos três elementos constituintes do sistema esfíncteriano, a saber: o esfíncter comum, esfíncter específico do ducto biliar e o esfíncter específico no ducto pancreático [11]. Posteriormente, Funch-Jensen e colaboradores observaram a atividade fásica de contração esfíncteriana nos humanos [10].

Figura 1: Esfíncter de Oddi



CBD= Ducto biliar
PD= Ducto pancreático

Fonte: Dig Dis Sci (2007) 52: 1211-1218

3.2 Fisiologia do Esfíncter de Oddi

As primeiras descrições da fisiologia do EO foram baseadas em estudos laboratoriais realizados em animais e, posteriormente, em humanos, nos quais se observou que o EO representa uma zona de pressão específica mais elevada quando comparada com a pressão duodenal, do ducto biliar e pancreático e das contrações duodenais [12, 13].

As contrações do EO são originadas através de impulsos rítmicos, iniciados em sua porção proximal, que geram os potenciais de membrana necessários para ocasionar novas contrações sendo mais frequentes do que as contrações duodenais [12, 14]. Esta atividade motora do EO com contrações rítmicas é essencial para a

eliminação de bile e suco pancreático e ocorrendo com uma frequência de aproximadamente quatro contrações por minuto [1].

A relação entre o EO e o complexo motor migratório duodenal (CMM) tem sido investigada e explica com clareza a função do esfíncter[15].

Como o CMM possui quatro fases distintas de acordo com o ciclo digestório, observa-se que na fase I desse complexo o EO não atinge o período total de quiescência, podendo permanecer com uma frequência constante até a fase III do CMM duodenal e retornando a normalidade ao final dessa [14, 16].

Desta maneira ocorre o maior esvaziamento do conteúdo biliar, prevenindo a estase e o acúmulo de microcristais e de material proteico [14, 15].

Deve-se ressaltar ainda a influência de diversos hormônios, neurotransmissores e alguns fármacos na motilidade do EO [12, 14, 17].

É importante o envolvimento hormonal na fisiologia do EO, principalmente da colecistocinina devido sua ação na atividade motora e duodenal na fase alimentar, mediando o fluxo máximo de eliminação da bile, através da contração da vesícula e o relaxamento total do esfíncter de Oddi nos seres humanos [12, 14, 17].

Em 1993, foi descrita a ação do óxido nítrico (NO), um neurotransmissor do trato gastrointestinal (TGI), no sistema biliar. Becker e colaboradores relataram a capacidade do NO de relaxar o EO em gambás e, provavelmente, em humanos [7].

A nitroglicerina, a atropina, os bloqueadores de canais de cálcio e o glucagon são reconhecidamente capazes de produzir o relaxamento esfíncteriano, enquanto que os opióides levam a um aumento da frequência e das fases de contração do mesmo, devido ao estímulo direto na musculatura lisa [1, 18-21].

3.3 Disfunção do Esfíncter de Oddi

A disfunção do esfíncter de Oddi (DEO) é definida como uma desordem obstrutiva, benigna e não calculosa do esfíncter de Oddi, que apresenta sintomatologia como dor abdominal do tipo pancreática ou biliar, colestase e episódios de pancreatite [22-26].

A investigação da DEO é importante nos pacientes que apresentam dor abdominal pós-colecistectomia e nos casos de pancreatite recorrente [27, 28].

Hogan e colaboradores descreveram a DEO em dois tipos: estenose papilar e discinesia do esfíncter. A estenose papilar se caracteriza pela falência no relaxamento da musculatura lisa, inclusive após administração de drogas e hormônios que normalmente a relaxam. Podendo resultar de processos inflamatórios ou cicatriciais, como passagem de cálculos através da papila, traumas pós-cirúrgicos, infecções e neoplasias [1, 29].

A discinesia funcional resulta de espasmos esfínterianos ou de alterações no sentido e na frequência das contrações do EO, induzidos ou não por agentes farmacológicos, sem obstrução anatômica evidente e com pressão basal elevada do EO [1, 29].

A DEO pode ocorrer em adultos e crianças, entretanto é observada com maior frequência em mulheres com idade média de 50 anos [23].

A principal característica clínica da DEO é a presença de dor no andar superior do abdômen, com ou sem história de colecistectomia prévia. Essa dor tem localização no epigástrico ou no hipocôndrio direito, com irradiação para dorso ou ombros e pode estar associada a episódios de náuseas e/ou vômitos, podendo

ainda ser episódica ou contínua, com períodos de exacerbação e associada ou não a alterações laboratoriais e radiológicas [23, 27, 30].

Hogan e Geenen propuseram uma classificação para os pacientes com DEO, mais tarde conhecida como classificação de Milwaukee, que se baseia na história clínica, nas alterações laboratoriais dos testes hepáticos, amilase e no diagnóstico da CPRE (Tabela 1) [31, 32].

Quadro 1: Classificação clássica de Milwaukee para DEO [15]

	DEO biliar	DEO pancreática
Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> a) Dor associada com \uparrow AST/ALT maior 2X normal em pelo menos duas ocasiões b) Dilatação do ducto biliar > 10 mm a US, 12 mm na CPRE c) Retardo no esvaziamento de contraste do ducto biliar > 45 minutos na posição supina 	<ul style="list-style-type: none"> a) Dor associada com elevação de enzimas pancreáticas maiores que 1,5X limite superior b) Dilatação do ducto pancreático a CPRE > 6 mm em cabeça ou > 5 mm no corpo c) Retardo no esvaziamento de contraste > 9 minutos
Tipo II	Dor mais um ou mais critérios acima	Dor mais um ou mais critérios acima
Tipo III	Dor sem nenhum dos critérios acima	Dor sem nenhum dos critérios acima

Trabalho publicado por Bret em 2004 propõe uma nova classificação, denominada contemporânea. Nessa nova classificação é omitido o tempo de esvaziamento do contraste durante ou após a CPRE, segundo os autores devido à dificuldade técnica de execução podendo ser obtido apenas nas pesquisas clínicas. A tabela a seguir demonstra esta nova classificação (Tabela 2) [33].

Quadro 2: Classificação contemporânea para a DEO [33]

Tipos de DEO	Definição
1. Tipo I biliar	Dor + alterações de enzimas hepáticas + dilatação do ducto biliar
2. Tipo II biliar	Dor + alterações de enzimas hepáticas ou dilatação do ducto biliar
3. Tipo III biliar	Apenas dor tipo biliar
1. Tipo I pancreático	Dor + alterações de enzimas pancreáticas + dilatação do ducto pancreático
2. Tipo II pancreático	Dor + 1 ou duas enzimas pancreáticas aumentadas ou dilatação do ducto pancreático
3. Tipo III pancreático	Apenas dor tipo pancreática

3.4 Diagnóstico da Disfunção do Esfíncter de Oddi

3.4.1 Manometria do Esfíncter de Oddi

A manometria do esfíncter de Oddi (MEO) é considerada o método ouro para o diagnóstico da DEO. Além de realizar diagnóstico, o método é importante para estratificar e identificar os pacientes que melhor responderão à terapêutica endoscópica preconizada [5, 34].

Existem três tipos de métodos manométricos utilizados para a avaliação da motilidade do esfíncter de Oddi: a manometria endoscópica direta, a manometria indireta e a técnica utilizando transdutores de pressão [14].

A manometria indireta, introduzida por Caroli na década de 60 do século XX, era anteriormente realizada através da infusão de líquido no ducto biliar, por um tubo-T inserido no ducto cístico no pós-operatório de colecistectomia. Esse método

mostrou-se pouco fisiológico e pouco preciso com pequena utilidade na prática clínica [14].

Outra técnica utiliza um transdutor de pressão posicionado através de um micro-cateter, capaz de transmitir as medidas da pressão do ducto biliar comum continuamente, por período prolongado e com a vantagem de ser mais fisiológica. Porém, seu maior inconveniente encontra-se na localização do cateter no ducto biliar comum, não exatamente na zona do EO, obtendo uma pressão aproximada do esfíncter [35].

Atualmente, a MEO é realizada diretamente por via endoscópica, através da canulação da papila maior durante a CPRE, com um cateter de 5 Fr passado pelo canal de instrumentação do aparelho. Esse cateter tem três lumens, sendo dois para perfusão contínua de água e um que pode ser usado para aspiração do ducto pancreático ou para permitir a passagem de fio guia para auxiliar na cateterização seletiva dos ductos biliar ou pancreático [36].

O cateter de manometria é acoplado a uma bomba de infusão pneumohidráulica com baixa complacência, que permite um fluxo contínuo de água de 0,25 ml por canal/ minuto [4].

A localização do EO durante a MEO ocorre através da identificação de uma zona de pressão elevada em relação à pressão duodenal e dos ductos biliar e pancreático, com superposição das ondas de contração. Essa pressão é constantemente transmitida através dos transdutores externos do cateter, com transformação em atividade elétrica, a qual é ampliada e registrada em “software” apropriado [37].

São considerados valores normais: pressão basal do EO maior que 5 a 15 mmHg da pressão duodenal, frequência das contrações de 3 a 8 /minuto e a amplitude da onda de contração de 50 a 150mmHg. As contrações do EO são principalmente anterógradas, porém podem ocorrer também de maneira retrógrada em menor proporção (Quadro 3) [14].

Quadro 3. Valores médios das pressões do EO no esfíncter biliar e pancreático[14].

Parâmetros	Ducto biliar	Ducto pancreático
Pressão intra-ductal (mmHg)	7,4 ± 1,7	8,0 ± 1,6
Pressão basal do esfíncter (mmHg)	16,2 ± 5,8	17,3 ± 5,8
Contrações fásicas:		
- Amplitude (mmHg)	136,5 ± 25,9	127,5 ± 21,5
- Duração (Seg)	4,7 ± 0,9	4,8 ± 0,7
- Frequência (/min)	5,7 ± 1,4	5,8 ± 1,5

As principais alterações manométricas observadas nos pacientes com DEO são:

- Elevação da pressão basal do EO,
- Resposta paradoxal a administração da CCK-octapeptídeo,
- Presença de ondas retrógradas de propagação (que dificultam a saída de bile e suco pancreático) e aumento das frequências de contrações ou taquioddia, gerando encurtamento da diástole esfíncteriana e reduzindo o esvaziamento ductal [2, 8, 17, 38-40]

Apesar de se avaliar a frequência, amplitude e duração das ondas de contração na MEO, a medida da pressão basal é o único e suficiente valor para

estabelecer o diagnóstico de DEO [4, 27, 41-43], pois as demais medidas não apresentaram evidência suficiente para determinar a DEO. A pressão basal do EO maior ou igual a 40 mmHg é adotada como critério diagnóstico para DEO [44].

As taxas de êxito da MEO em pacientes com suspeita DEO são variáveis, pois se trata de um método de maior complexidade, dependente de experiência do médico examinador na realização de CPRE e sem utilização de algumas medicações normalmente utilizadas na colangiopancreatografia endoscópica e que não podem ser administradas na manometria por interferir no resultado da pressão basal do EO [37, 45, 46].

Portanto, uma adequada sedação é necessária para a correta realização e interpretação da MEO, porém com drogas específicas. Os fármacos mais frequentemente administrados para sedação nos pacientes submetidos à MEO são o diazepam, midazolam, e mais recentemente, o propofol. Estudo de Rodrigues em modelo experimental de manometria endoscópica do EO em suínos, comparando o midazolam e o propofol com grupo controle, não evidenciou interferência destas duas drogas na medida da pressão basal do esfíncter de Oddi [47].

As utilizações de medicações opióides como meperidina ou fentanila podem interferir na medida da pressão basal do EO e devem ser evitadas durante a MEO [48], embora Elta e col. tenham demonstrado que uma dose até 1 mg/Kg de peso não alteraria na medida da pressão basal do EO [20].

A realização da MEO endoscópica apresenta algumas limitações, principalmente devido à aferição da pressão do EO ocorrer em um curto período de tempo, aproximadamente três minutos. Nesse período pode haver variação da atividade contrátil esfíncteriana de acordo com o complexo motor migratório,

gerando dificuldade na reprodutibilidade dos dados entre observadores. Também se pode observar a presença de artefatos durante o procedimento, visto que a hiperatividade duodenal, bem como o movimento irregular do cateter, hiperventilação e vômitos podem induzir a erros de interpretação do exame [14, 37].

Madácsy e colaboradores, na tentativa de minimizar a presença de artefatos no exame de manometria do EO, propuseram a utilização da vídeo-manometria, que consiste na visibilização da imagem endoscópica do cateter de manometria na mesma tela do traçado manométrico produzido e, desse modo, avaliar o comportamento duodenal durante o procedimento [37].

Outra limitação para a realização da MEO são as suas complicações. A principal complicação da MEO é a pancreatite aguda. Segundo os estudos preliminares, sua incidência varia de 4 a 31% [6].

Em 2003, Masci e colaboradores publicaram uma meta-análise com 10.997 pacientes submetidos à CPRE, que demonstrou uma incidência de 10,31% de pancreatite pós-CPRE nos pacientes que tinham DEO contra 3,87% naqueles sem a disfunção esfinteriana [49].

Segundo alguns autores, vários fatores relacionados a realização da MEO podem levar a pancreatite, entre eles o trauma mecânico com edema da papila pela cateterização, aumento da pressão no ducto pancreático pela infusão de líquido durante a manometria, dificuldade de drenagem do ducto pancreático e espasmo do EO [6, 50].

A redução da velocidade de infusão e do tempo da manometria pancreática depois da cateterização para aproximadamente dois minutos, e a colocação de

prótese pancreática após esfínterectomia nos pacientes com DEO são medidas que podem evitar ou diminuir a incidência da pancreatite [6, 50].

Com desenvolvimento do canal de aspiração no cateter de manometria, Sherman observou diminuição ainda maior dos índices de pancreatite de 23,5% para 3%, pois possibilitou a aspiração do ducto pancreático durante a infusão de água, reduzindo a hipertensão do ducto pancreático [6, 50, 51].

Wehrmann e colaboradores utilizaram um novo modelo de cateter com um micro-transdutor em sua extremidade, dispensando o sistema de perfusão, reduzindo os índices de pancreatite para 2%. Entretanto, um maior número de estudos é necessário para reproduzir estes resultados [6, 35].

Foi proposta a realização da manometria e da CPRE em sessões diferentes nos pacientes com suspeita de DEO, principalmente quando há necessidade de esfínterectomia, com taxa menor de pancreatite (9,78%) [6, 35].

Singh Pankaj e colaboradores, em 2004, avaliaram 268 pacientes e demonstraram que a MEO propriamente não causa pancreatite aguda, sendo necessária a realização de procedimento terapêutico como a esfínterectomia biliar ou, ainda, a realização da pancreatografia para o maior risco de pancreatite aguda pós-CPRE nos pacientes com DEO, o que modificou a forma de avaliar as complicações da MEO [52].

3.4.2. Exames Radiológicos

Testes não-invasivos como Ultrassonografia (US) e a cintigrafia biliar podem ser utilizados para o diagnóstico da DEO, com vantagem da ausência de complicações como a pancreatite aguda [1].

A determinação da dilatação do ducto biliar comum com o auxílio da US abdominal, após administração de alimentos gordurosos ou colecistocinina endovenosa, é um método proposto que avalia o aumento do calibre do ducto biliar que, quando maior que 2 mm, é sugestivo de DEO [23, 53].

Entretanto, a US é pouco sensível quando comparado a MEO, com diagnóstico em apenas 20% dos pacientes com DEO. Além disso, o diâmetro do ducto biliar pode estar aumentado em idosos ou em outros pacientes com doenças da via biliar, sem relação com a disfunção [1, 17, 23, 53].

Por outro lado, trabalhos de Di Francesco e colaboradores demonstraram uma boa concordância entre o teste da ultrassom-secretina e a manometria pancreática, com 88% de sensibilidade e 82% de especificidade, sugerindo este teste como de escolha nos pacientes com alto risco para desenvolverem pancreatite após a MEO [54].

Apesar disto existe a fraca correlação entre US e a MEO (padrão-ouro), bem como a resposta à esfínterectomia endoscópica (EE), o que limita o uso na prática clínica [55].

A Cintigrafia hepato-biliar é outro método diagnóstico proposto para avaliação a DEO e obtém o tempo do fluxo de bile do fígado até o duodeno. Inicialmente, a cintigrafia hepato-biliar mostrou-se um método não-invasivo promissor [23, 43].

Cicala e colaboradores demonstraram boa sensibilidade e especificidade quando comparado a MEO no diagnóstico da DEO, principalmente nos grupos I e II da classificação de Hogan e Geene, com concordância de 100% e 64%, respectivamente [23], sendo até mesmo sugerido como parâmetro para indicação

da esfínterectomia endoscópica [43], porém outros autores não confirmaram tais resultados [1, 41, 56].

Relatos publicados por Prajapati demonstraram sensibilidade de 49% e especificidade de 78%, determinando que a cintigrafia hepato-biliar não deve ser usada como único método diagnóstico na DEO [1].

Craig e colaboradores também relataram baixa concordância entre a técnica de cintigrafia e a MEO, com sensibilidade em torno de 25 a 38% e especificidade de 86 a 89%, e afirmaram que a cintigrafia apresentava uma pobre concordância quando comparada a MEO [41, 56].

Os resultados obtidos nos estudos da cintigrafia hepato-biliar para o diagnóstico da DEO ainda são controversos, porém é aceitável a sua realização naqueles que apresentam contra indicação à CPRE [46].

A CPRE sem a MEO permite apenas o estudo radiológico das vias biliares e pancreática por meio da injeção de contraste e não sendo utilizada atualmente para o diagnóstico da DEO [57].

A colangiopancreatografia por ressonância magnética é um teste não-invasivo e seguro, porém com limitada aplicação nos pacientes com suspeita de DEO [55].

Trabalho publicado em 2007, associando a colangioressonância ao estímulo com secretina mostra-se pouco sensível quando comparado a MEO em pacientes tipos III e acurácia moderada a DEO tipo II, devendo ser mais bem avaliada em novos ensaios [58].

3.4.3. Testes Clínicos

O Teste de Nardi (teste da morfina-prostigmine) é um método pouco utilizado na prática médica que se baseia na capacidade da morfina (potente narcótico), associada à prostigmine (droga de ação colinérgica), produzirem a contração do esfíncter de Oddi, reproduzindo quadros dolorosos típicos e aumento de enzimas hepáticas, amilase e lipase [23, 59]. Entretanto, esse método tem baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DEO sendo substituído por outros com melhor acurácia [23, 59, 60].

3.5. Tratamentos da Disfunção do Esfíncter de Oddi

O tratamento da DEO visa facilitar a drenagem da secreção bilio-pancreática para o duodeno, propiciando alívio dos sintomas pela diminuição da distensão do ducto biliar e pancreático [14].

A esfínterectomia endoscópica (EE) é a modalidade terapêutica com melhor tolerância, menor custo, menor morbidade e maior eficácia para o tratamento da disfunção do esfíncter de Oddi, com melhora clínica em até 95% dos pacientes [1, 4].

Todavia, a EE apresenta complicações, sendo a pancreatite aguda (PA) a principal delas e mais prevalente nos pacientes com DEO que realizam CPRE e EE [56, 60].

Outras complicações da EE são a colangite, perfuração, hemorragia, dificuldades relacionadas com a colocação de próteses e também cárdio-circulatórias conforme estudo prospectivo desenvolvido na UNIFESP [61].

A mortalidade da CPRE associada à terapêutica apresenta uma incidência de 0,4 a 0,49%, como demonstrado em revisão datada de 2003, da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) [62].

Nesse mesmo estudo demonstrou-se que a dilatação endoscópica com balão não deve ser utilizada como técnica de ablação esfinteriana devido ser um fator independente para a instalação da pancreatite aguda, mantendo a EE como tratamento de escolha [62].

A terapêutica farmacológica também foi estudada na DEO, porém um agente ideal ainda não foi identificado. Os agentes mais frequentemente usados são os relaxantes da musculatura lisa, como os nitratos e bloqueadores de canais de cálcio. Todavia seus efeitos cardiovasculares colaterais e a durabilidade da ação dessas drogas limitam o uso [1].

A injeção da toxina botulínica no EO foi apontada como uma alternativa farmacológica para os pacientes com DEO, devido a sua potente ação inibitória da acetilcolina no sistema nervoso mioentérico, gerando inibição da contração muscular e, conseqüentemente, diminuindo a pressão do EO [63].

O desaparecimento dos sintomas com aplicação da toxina botulínica pode ocorrer por aproximadamente cinco meses em 80% dos casos e nenhum efeito colateral foi observado com a utilização dessa técnica segundo trabalhos de Wehrmann e Qureshi [64, 65].

Em revisão publicada em fevereiro de 2004, Friedenber e colaboradores propuseram também, a utilização da toxina botulínica como método de diagnóstico nos pacientes tipos III da disfunção, com o objetivo de avaliar a indicação de EE, podendo ser utilizada como prova terapêutica [66].

O tratamento cirúrgico da DEO consiste na esfínteroplastia biliar transduodenal com septoplastia transampular com melhora dos sintomas em cerca de 60 a 70% dos pacientes com DEO num período de um a dez (10) anos. Porém, devido à melhor tolerância, menor custo e morbidade, a intervenção cirúrgica foi substituída pela EE, estando reservada apenas para os casos, nos quais a CPRE não possa ser realizada como na presença de alterações anatômicas, como nos grandes divertículos, por exemplo [4, 9].

4. PACIENTES E MÉTODO

Foram estudados, de forma prospectiva e transversal, os pacientes encaminhados ao Setor de Endoscopia do Hospital São Paulo e Disciplina de Gastroenterologia da UNIFESP-EPM, no período de agosto de 2001 a junho de 2003.

4.1 Pacientes

Foram incluídos no estudo pacientes com idade de 18 a 80 anos, de origem ambulatorial ou hospitalar, encaminhados ao Setor de Endoscopia Digestiva com indicação de CPRE, que concordaram em participar da pesquisa e que apresentavam condições clínicas mínimas para a realização dos procedimentos de acordo com avaliação da equipe médica responsável.

Os critérios de exclusão foram: presença de alguma contra indicação clínica para a realização da CPRE e a recusa em participar do estudo.

4.2. Consentimento informado

Os pacientes foram informados através desse consentimento sobre a realização do estudo e as características da CPRE e da MEO, sendo solicitada sua autorização mediante assinatura de um termo de consentimento (Anexo 1).

Quando esses pacientes eram incapazes de compreender as informações, o consentimento foi solicitado ao seu acompanhante responsável.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo/UNIFESP N° 043/01 (Anexos 2 e 3).

4.3. Coletas de dados

Antes da realização da CPRE e MEO, um questionário foi preenchido com os dados de cada paciente, o qual abordava aspectos relacionados à identificação do paciente (nome, sexo, idade, profissão, naturalidade, endereço e contato telefônico das próximas 24 horas).

Foram anotados os aspectos clínicos para indicação da CPRE, antecedentes pessoais e familiares, além do resultado dos exames laboratoriais e radiológicos.

Os dados da pressão basal e número de tentativas de cateterização seletiva da via biliar durante o procedimento também foram registrados.

Os pacientes foram entrevistados 24 horas após o exame. Aqueles que realizaram o procedimento em regime ambulatorial ou eram provenientes de outras instituições foram contatados por telefone ou através do seu médico assistente.

Os pacientes já previamente internados em nosso hospital universitário permaneciam por um período mínimo de 24 horas após exame endoscópico e/ou MEO.

Na presença de qualquer sintoma ou sinal sugestivo de complicação da CPRE, os pacientes ambulatoriais e internados foram submetidos a uma nova avaliação clínica e realização de exames complementares em nossa instituição ou no serviço de origem, de acordo com a indicação médica.

4.4. Método

4.4.1. CPRE e Manometria

A preparação para a MEO e a CPRE foi realizada após um período de jejum de oito horas e sedação endovenosa consciente com doses individualizadas de diazepam, midazolam ou ainda propofol.

Antes e durante o procedimento manométrico, não foram utilizados meperidina, hioscina ou glucagon.

Os exames foram realizados em salas com radioscopia, com o aparelho videoendoscópio de visão lateral (Duodenoscópio Olympus ou Pentax) e sempre pelo mesmo médico endoscopista, Professor Doutor Ermelindo Della Libera Junior.

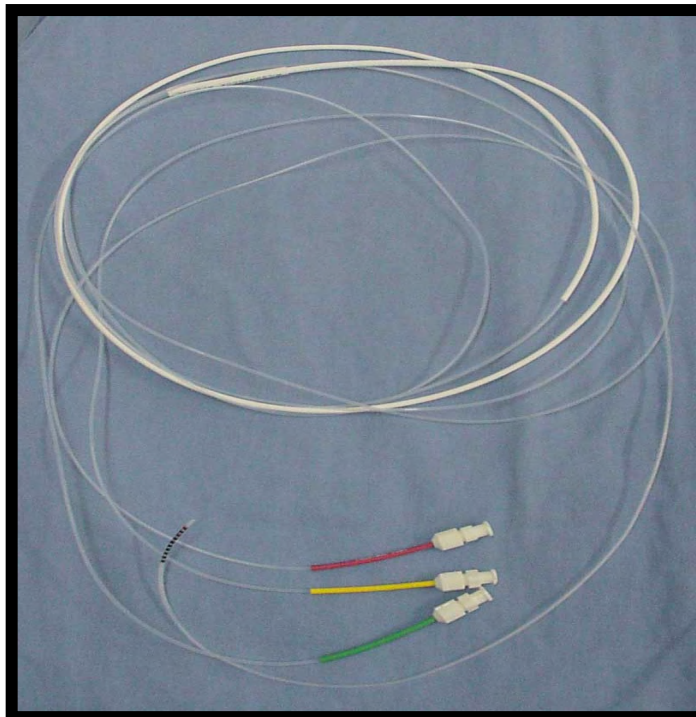
O equipamento de manometria utilizado foi Dynapack MPX 816 - Brasil, constituído de quatro canais de infusão, uma bomba pneumohidráulica com infusão contínua de água destilada na velocidade de 0,25ml/canal/min, e programa de informática apropriado para leitura e registro das pressões e da curva de pressão do EO (figura 2).

Figura 2: Foto do aparelho de manometria do EO do Setor de Endoscopia da UNIFESP-EPM



Os cateteres de MEO utilizados foram Wilson-Cook Medica Inc., Modelo SOM-18-S-Lehman-NG com três canais com as seguintes finalidades: dois canais para infusão contínua de água e medida da pressão e um terceiro para aspiração, passagem de fio guia ou injeção de contraste (figura 3).

Figura 3: Foto do cateter triplo lúmen para manometria do EO da UNIFESP-EPM



Após o adequado posicionamento do duodenoscópio em frente à papila maior, o cateter, já preenchido com água destilada e conectado ao aparelho de manometria, foi passado através do canal de instrumentação do aparelho até a luz duodenal. A pressão intraduodenal foi utilizada como zero de referência.

A cateterização da via biliar foi confirmada pela aspiração de conteúdo biliar de coloração amarela, assim como a eventual cateterização seletiva da via pancreática pela aspiração de líquido claro. Em caso de dúvida era administrada mínima quantidade de contraste iodado (ioxitalamato de meglumina) para localização do cateter. Também foi empregado fio-guia para facilitar a cateterização profunda da via biliar quando necessário.

No desenho do estudo foi estabelecida a realização unicamente do estudo manométrico biliar. A manometria pancreática só seria realizada nos casos clínicos encaminhados com diagnóstico de pancreatite aguda recorrente e idiopática.

Após a identificação da curva de pressão do ducto biliar, realizou-se a retirada gradual do cateter, a cada 2 mm, também conhecida como “station pull-through”, até a identificação de uma zona de pressão correspondente ao EO.

O EO era identificado como uma zona de maior pressão com contrações fásicas (Figura 4).

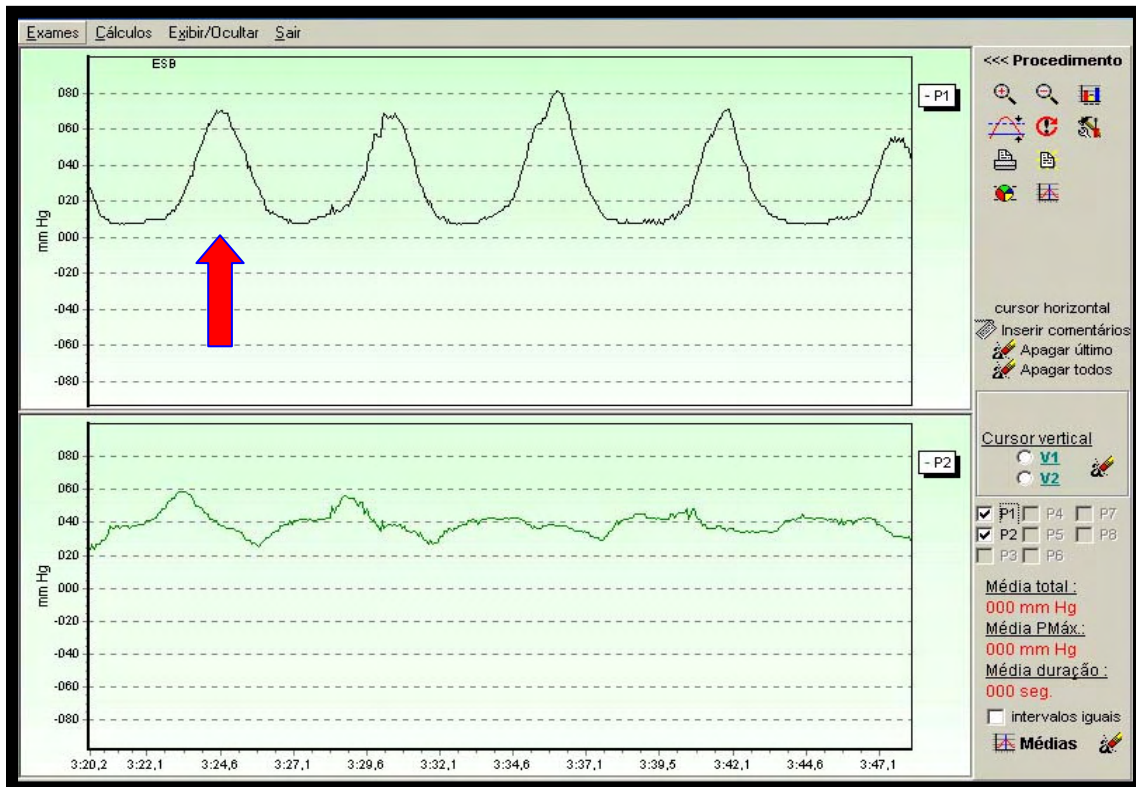
O cateter era mantido imóvel na região do esfíncter por cerca de um a três minutos, sendo o procedimento repetido pelo menos duas vezes se necessário para a obtenção de uma curva adequada do registro da pressão esfíncteriana.

Após a obtenção do traçado, esse foi analisado e armazenado no programa de informática específico (BiliMaster®).

Considerou-se a pressão basal maior ou igual a 40 mmHg como o único e suficiente parâmetro para o diagnóstico da DEO. Os demais parâmetros não foram considerados.

Estratificaram-se os pacientes de acordo com o número de tentativas para cateterização seletiva da via biliar maior ou menor que cinco para determinar o grau de dificuldade do exame, definido de acordo com a experiência de cateterização do grupo de colangiografistas da UNIFESP. Desse modo, determinou-se que, até cinco tentativas, o exame era considerado fácil e, acima deste número, teve-se um exame com maior dificuldade técnica.

Figura 4: Foto do registro da curva de pressão do EO obtido do aparelho de MEO da UNIFESP-EPM.



O sucesso da realização da MEO era considerado quando se obtinha adequada análise da pressão basal do EO pela cateterização seletiva da via biliar principal.

Foi considerada falha do exame quando não se realizava a cateterização profunda do ducto biliar ou quando se obtinha um traçado inadequado, impedindo a correta avaliação da pressão do EO.

Após a realização da manometria, a CPRE era realizada conforme indicação clínica.

4.4.2. Complicações

As complicações foram definidas como qualquer evento adverso relacionado à MEO ou à CPRE que levasse à morte, cirurgia, terapia endoscópica ou outras medidas terapêuticas, tais como transfusão e ressuscitação; e admissão hospitalar ou consulta do paciente que realizou o exame via ambulatorial no período de observação ou nas 48 horas seguintes.

O diagnóstico de pancreatite aguda pós-CPRE foi estabelecido na presença de quadro de dor abdominal associado ao aumento da amilase sérica três vezes acima do limite da normalidade até 24 ou 48 horas após o procedimento.

Considerou-se a colangite como complicação da MEO ou da CPRE quando havia aumento da temperatura corporal acima de 38°C nas 24 a 48 horas após o procedimento, associado à icterícia, colestase ou cólica abdominal, e sem evidências de outros focos de infecção.

A complicação dor abdominal foi definida como um desconforto no andar superior do abdômen após o procedimento, porém cessando com uso de analgésicos e sem elevação da amilase sérica.

Hemorragia foi considerada complicação quando havia evidência endoscópica de sangramento e/ou necessidade de intervenção endoscópica após a CPRE.

Definiu-se como insuficiência respiratória como a diminuição da saturação de oxigênio para níveis inferiores a 90% por tempo maior ou igual a dois minutos.

4.5. Análise Estatística

As variáveis numéricas foram descritas através da média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram representadas por frequência relativa (%) ou absoluta(n) e comparadas através do teste do qui-quadrado com correção de Pearson. As variáveis descritas através da média foram comparadas através da Prova de Mann-Whitney.

Em todas as comparações, resultados de p inferiores ou iguais a 0,05 foram considerados significativos.

5. RESULTADOS

Dos 110 pacientes arrolados para o estudo, 64 (58,2%) eram do sexo feminino e 46(41,8%), do sexo masculino.

A MEO foi realizada com sucesso em 71 /110 pacientes (grupo 1), que correspondeu a uma taxa de sucesso de 64,5%.

5.1 Grupo 1: Pacientes que realizaram manometria biliar

O Grupo 1 foi constituído por 71 pacientes que realizaram manometria biliar, sendo 42 mulheres (59,1%) e 29 homens (40,9%), com média de idade de 51 \pm 18 anos. A maioria, 61/71 (85,9%), nunca havia realizado CPRE e 10/71 (14,1%) já tinham sido submetidos à CPRE anteriormente.

As principais indicações para a realização da CPRE foram icterícias obstrutivas e suspeita de colodocolitíases. Também foram motivos para a realização da CPRE as dores abdominais de etiologia indefinida, suspeita de neoplasia biliar ou pancreática, colangite esclerosante e colangite aguda como estão demonstrados na tabela 1.

5.1.1. Diagnósticos da CPRE

Os pacientes que realizaram MEO (grupo 1) foram estratificados em quatro grupos conforme os principais resultados da CPRE com a finalidade de análise estatística e, desse modo, obteve-se: 39/71 (54,9%) com litíase (incluindo colelitíase e coledocolitíase), exame normal em 16/71 (22,5%), neoplasia de vias biliares em 9/71 (12,7%) e estenoses benignas bilio-pancreáticas em 7/71 (9,9%). Tabela 2.

Tabela 1: Indicações para realização da CPRE nos 71 pacientes submetidos à MEO

Indicação	n	%
Icterícia obstrutiva de etiologia indefinida	37	52,1
Coledocolitíase	18	25,4
Dor abdominal de etiologia indefinida	6	8,5
Neoplasia de vias biliares	4	5,6
Neoplasia de pâncreas	3	4,2
Colangite esclerosante	2	2,8
Colangite aguda	1	1,4
Total	71	100%

n= número de pacientes

Tabela 2: Agrupamento das doenças dos pacientes submetidos à MEO

Diagnóstico	n	%
Litíase	39	54,9
Normal	16	22,5
Neoplasia de vias biliares	9	12,7
Estenose benigna biliar	7	9,9
Total	71	100%

n: número de pacientes

5.1.2. Pacientes com disfunção do esfíncter de Oddi

A DEO foi observada em 18 (25,3%), sendo 11/42 do sexo feminino (26,2%) e 7/29 do sexo masculino (24,1 %).

A análise do exame colangiográfico destes 18 pacientes com DEO demonstrou os seguintes resultados: cinco apresentavam CPRE normal, sete tinham litíase biliar, três com neoplasia biliar e três com estenoses benignas da via biliar.

Não foi observada maior prevalência estatisticamente significativa de DEO em nenhum dos grupos avaliados ($p = 0,63$). Tabela 3.

Tabela 3: Frequência dos diagnósticos da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica nos pacientes com e sem DEO

Diagnóstico	Sem hipertensão	Com hipertensão	TOTAL
Litíase	32	7	39
Normal	11	5	16
Neoplasia de vias biliares	6	3	9
Estenose biliar benigna	4	3	7
Total	53	18	71

$p = 0,63$.

Observou-se cinco pacientes com DEO e CPRE normal, sendo quatro mulheres (80%) e um homem (20%), com média de idade de $36 \pm 16,62$ anos. Nesses casos, a principal indicação clínica para realização da CPRE foi icterícia

com alteração de exames bioquímicos para colestase, presente em quatro pacientes, que corresponderam à classificação do tipo II de DEO biliar e um paciente com dor abdominal tipo cólica, que foi classificado com tipo III da DEO.

Em três, dos quatro casos Tipo II da DEO, a esfínterectomia foi realizada com melhora do quadro. Um único caso não foi submetido a tratamento, pois não foi autorizado pelo paciente o procedimento. No caso com DEO Tipo III optou-se por uma conduta expectante.

A estratificação dos pacientes em dois grupos distintos quanto ao número de tentativas para cateterização da via biliar demonstrou que em 47/71 (66,2%) pacientes obteve-se êxito na cateterização profunda com até cinco tentativas, correspondendo aos casos sem dificuldade, e em 24/71(33,8%) a cateterização foi conseguida com número maior do que cinco tentativas, ou seja, com maior dificuldade.

A análise da correlação entre hipertensão do esfíncter e o número de tentativas para canulação da papila não demonstrou diferença estatística, conforme representado na tabela 4.

Tabela 4: Hipertensão do esfíncter de Oddi X Número de tentativas para canulação da papila

Cateterização	≤5 tentativas	>5 tentativas	Total
Sem hipertensão	35	18	53
Com hipertensão	12	6	18
Total	47	24	71

$p = 0,81$.

5.1.3 Pacientes sem DEO

O grupo de 53 pacientes com pressão basal do EO menor que 40 mmHg apresentou características semelhantes às do grupo com hipertensão do EO e contava com 29/53 (54,7%) mulheres e 24/53 (45,3%) homens, com idade média de 52,1 anos.

Os diagnósticos da CPRE deste grupo foram litíase biliar em 30 casos (englobando colelitíase ou coledocolitíase), exame normal em 12, neoplasia de vias biliares em sete, neoplasia de pâncreas em três e pâncreas *divisum* em um paciente.

5.1.4 Complicações gerais

Ocorreram complicações em 11/71 pacientes (15,4%) submetidos à MEO e CPRE, conforme demonstrado na tabela 5.

Tabela 5: Frequência das complicações decorrentes da CPRE e MEO

Complicações	n (total=71)	%
Dor abdominal	4	5,6
Colangite	3	4,2
Pancreatite aguda	2	2,8
Insuficiência respiratória	1	1,4
Hemorragia pós-esfincterotomia	1	1,4
Total	11	15,4

n: número de pacientes

Nos quatro pacientes caracterizados como dor abdominal após o procedimento houve desaparecimento espontâneo do quadro e ausência de elevação de enzimas pancreáticas.

Os três casos de colangite observados foram tratados com antibioticoterapia e drenagem endoscópica com colocação de próteses biliares, exceto um caso com neoplasia biliar obstrutiva sem possibilidade de drenagem, que foi encaminhada à cirurgia e, posteriormente, evoluiu para óbito.

Um paciente apresentou saturação de oxigênio inferior a 90% ao final da CPRE, necessitando de suporte ventilatório, com imediata reversão do quadro.

O único caso de sangramento pós-papilotomia endoscópica cessou após administração de adrenalina (1:10.000) com agulha de esclerose, sem necessidade de intervenção cirúrgica.

Somente 2/71(2,8%) pacientes evoluíram com pancreatite leve (elevação de enzimas pancreáticas em até três vezes o valor da normalidade e dor abdominal característica associados a vômitos), com melhora clínica após 48 horas de internação hospitalar com uso de sintomáticos e controle clínico.

Todas as complicações ocorreram em pacientes submetidos a intervenções terapêuticas como esfincterotomia, dilatação de estenoses biliares e colocação de próteses na CPRE e não necessariamente relacionados unicamente à MEO.

Não foi observada correlação entre complicação e presença ou ausência da DEO, como exemplificado na tabela 6.

Tabela 6: Complicações X Disfunção do esfíncter de Oddi

	Sem hipertensão	Com hipertensão	Total
Sem complicação	45	15	60
Com complicação	8	3	11
Total	53	18	71

$p = 0,82.$

Também não foi encontrada associação entre complicação e o número de tentativas para canulação da papila, como caracterizado na tabela 7.

Tabela 7: Complicações X Número de tentativas para cateterização

Canulação	≤5 tentativas	>5 tentativas	TOTAL
Sem complicação	43	17	60
Com complicação	5	6	11
Total	48	23	71

$p = 0,17$

4.2 Grupo 2: Pacientes que não realizaram a MEO

A MEO não foi conseguida em 39/110 (35,4%) pacientes, sendo 24/39 (61,5%) mulheres e 15/39 (38,5%) homens, com média de idade de 54,3 anos.

O insucesso na realização da MEO ocorreu devido à dificuldade técnica para cateterização profunda da via biliar em 35 (89,7%). Os quatro casos restantes apresentavam estenose duodenal neoplásica (2,6%), gastrectomia a BII prévia (2,6%) e dois (5,1) tiveram problemas técnicos na captação do registro das pressões, com artefatos, apesar da correta localização do cateter em via biliar.

Embora 39/110 não tenham conseguido fazer a MEO, a CPRE exclusivamente, foi realizada com sucesso em 29 (74,3%) destes 39 pacientes e ao final do estudo, apenas 10/110 (9,1%) dos casos incluídos não obtiveram êxito na conclusão do exame da CPRE.

Os principais diagnósticos dos pacientes do Grupo 2 (tabela 8).

Tabela 8: Diagnósticos da CPRE nos 39 pacientes que não realizaram a MEO

Diagnóstico	n	%
Impossibilidade de canulação ou inconclusivo	10	25,6
Litíase	9	23,1
CPRE normal	8	20,5
Neoplasia de papila, vias biliares e pâncreas	8	20,5
Pancreatite crônica e Pâncreas <i>divisum</i>	2	5,1
Colangite esclerosante	1	2,6
Fístula biliar pós-cirurgia	1	2,6
Total	39	100

n - número de pacientes

6. DISCUSSÃO

Disfunção do esfíncter de Oddi (DEO) é uma obstrução benigna e não calculosa que leva a quadros de dor abdominal, colestase e pancreatites recorrentes [23, 33].

A MEO realizada endoscopicamente é considerada o método ouro para o diagnóstico da DEO [1, 2, 67-69], podendo identificar aqueles pacientes que melhor resposta clínica apresentarão à realização da esfínterotomia endoscópica [4].

Estudos demonstraram a prevalência da DEO em pacientes que realizaram colecistectomias ou com suspeitas de pancreatites recorrentes e, até mesmo, em voluntários sadios [24, 26, 55, 67, 70-76]. Porém, a prevalência real da DEO nos pacientes encaminhados a CPRE e sua importância clínica ainda é pouco conhecida e estudada.

Este estudo incluiu 110 pacientes que realizaram CPRE, representando 1/3 dos exames realizados no Centro de Endoscopia Digestiva e Respiratória do Hospital São Paulo pela Disciplina de Gastroenterologia. Os exames _ CPRE e a MEO _ foram feitos sempre pelo mesmo examinador (Prof. Dr. Ermelindo Della Libera Junior).

Obteve-se uma alta prevalência da DEO no presente estudo (25,3%). Porém não houve diferença estatística entre o sexo e os grupos de doenças biliares estabelecidos.

A maioria dos pacientes nunca tinha realizado CPRE.

Obteve-se uma taxa de êxito de 64,5% na realização da MEO. Apesar de representar uma taxa de sucesso inferior à Literatura geral, a população de

pacientes incluída neste estudo não é comparável, já que incluiu-se, prospectivamente, todos os pacientes com condições clínicas para realizar CPRE.

Foi feita manometria biliar em 71 pacientes. Não realizamos manometria pancreática já que não tivemos pacientes com pancreatite aguda recorrente ou aguda idiopática.

No desenho do estudo optamos por realizar apenas manometria biliar já que a maioria dos pacientes encaminhados apresentava sintomas que justificavam sempre o exame colangiográfico da via biliar e ainda a manometria pancreática poderia aumentar a taxa de complicação com a instalação da pancreatite.

Estudos de Aymerich e colaboradores demonstraram alta frequência da disfunção pancreática em pacientes com DEO e manometria biliar normal, indicando que a avaliação única do esfíncteriano biliar omitiria cerca de um quarto dos casos de hipertensão do EO, demonstrando ser necessária a mensuração em ambos os ductos durante a MEO [77].

Concordamos com os estudos anteriores, porém esses representam a avaliação de pacientes com suspeita de DEO e no presente trabalho traça-se um perfil esfíncteriano dos pacientes submetidos à CPRE e MEO com indicações predominantemente biliares e não um grupo de pacientes com suspeita clínica única de DEO como o estudo supracitado.

As principais indicações observadas para a realização da CPRE nos pacientes deste estudo foram: icterícia obstrutiva, seguida doença biliar calculosa e investigação de neoplasias das vias biliares.

Para fins de análise estatística agrupou-se os pacientes de acordo com os resultados colangiográficos obtidos na CPRE em quatro grupos: grupo com exame

normal, grupo com litíase biliar incluindo colelitíase e coledocolitíase, grupo com estenose biliar benigna e um quarto grupo com neoplasia da via biliar.

Segundo Hernandez [36, 78] e colaboradores a presença de litíase biliar, mesmo microlitíase, poderia levar a passagem frequente de cálculos pela região do EO causando inflamação, fibrose e obstrução anatômica do EO com consequente aumento da pressão do esfíncter de Oddi [36, 78]. Por outro lado, Toouli e colaboradores avaliando a atividade motora do EO em portadores de coledocolitíase e voluntários sadios não confirmaram tal associação [36, 78].

O resultado da presente pesquisa não demonstrou correlação entre os grupos de doenças biliares, incluindo o grupo com litíase biliar e coledocolitíase, e a presença de DEO concordando com os postulados de Toouli [79]. Da mesma forma, pacientes com estenose benigna e neoplasia biliar não tiveram maior prevalência da DEO, apesar do seu caráter obstrutivo.

A alta prevalência da DEO nos presentes dados não pode ser comparada com outros estudos, pois não há relatos semelhantes na Literatura mundial. É possível que a DEO ocorra em uma taxa razoável nos pacientes com alguma doença biliar como fenômeno paralelo e com pouca ou nenhuma sintomatologia.

A importância do diagnóstico de DEO nestes pacientes com doença biliar, estenose benigna ou neoplasia biliar é evidentemente muito limitada do ponto de vista da prática clínica, considerando que o tratamento é endoscópico ou cirúrgico independente da condição do EO foi executado, minimizando qualquer sintomatologia.

É interessante notar que cinco pacientes com hipertensão esfíncteriana não apresentavam outra alteração evidente na via biliar, representando, de fato, aqueles

pacientes com DEO, sendo quatro destes pacientes classificados como tipo II e um do tipo III de acordo com a classificação de Hogan e Geenen [31].

Neste grupo de pacientes com DEO e apresentando CPRE normal houve prevalência do sexo feminino e pacientes jovens (média de 36 anos) como ocorre na Literatura apresentada nesse estudo.

A esfincterotomia foi realizada em três pacientes e, destes, dois apresentaram complicações (pancreatite aguda e hemorragia pós-esfincterotomia) após o procedimento, porém com evolução benigna de todos os casos. Tais complicações podem ter ocorrido tanto pela MEO como pela CPRE.

A estratificação dos pacientes em dois grupos para avaliação do grau dificuldade da manometria permitiu avaliar se os traumas repetidos na papila poderiam gerar espasmos do EO e aumento da prevalência da disfunção.

Na maioria dos pacientes (66%) nos quais foi realizada a manometria, a cateterização seletiva da via biliar foi considerada fácil (até cinco tentativas) e apenas 24 dos exames apresentaram-se com maior dificuldade (maior que cinco tentativas).

Não houve diferença estatística quanto à prevalência da hipertensão do EO nesses dois grupos. Portanto, não se evidenciou relação entre a presença da disfunção do EO com traumas induzidos na papila durante a realização da MEO e da CPRE.

Do mesmo modo não se observa diferença estatística entre os exames de maior dificuldade e a prevalência de complicações conforme publicado por Vandervoort em 2002, que relatou maior incidência de PA pós-CPRE nos exames com maior número de tentativas de cateterizações da papila [80].

As complicações observadas no presente estudo podem estar relacionadas a própria CPRE e com os procedimentos endoscópicos realizados já que a maioria dos pacientes tinha alguma doença biliar que necessitou de intervenção. Entretanto, devem ser relatadas, pois ambos os procedimentos foram realizados na mesma sessão.

A prevalência das complicações da MEO foi de 15,4%, valor semelhante ao apresentado em 2004 por Christensen e em 2003 por Marçal em dissertação de mestrado na UNIFESP, que avaliaram as complicações da CPRE sem a manometria do EO, porém inferior ao apresentado por Bin Sagheer em 2003 que demonstrou 26% de complicações em pacientes submetidos à MEO e CPRE na mesma sessão [6,61,81].

Em relação à pancreatite aguda que é a principal complicação da MEO, os resultados mostraram uma reduzida taxa (2,8%) nos pacientes submetidos à MEO. Inúmeros estudos publicados demonstraram valores bastante variáveis desta complicação, porém sempre com valores superiores a 3,2% [6].

É importante ressaltar que a maioria dos trabalhos avaliou pacientes com hipótese diagnóstica principal de DEO e frequentemente ocorreu aferição de ambos, tanto biliar quanto pancreático, sendo este último excluído desta análise.

Os dois casos de pancreatite aguda ocorridos no presente estudo apresentaram uma forma de leve intensidade, com permanência hospitalar de aproximadamente 48 horas com resolução espontânea. Em ambos os casos a EE foi realizada como método terapêutico e é possível que a esfincterotomia tenha sido a causa da pancreatite. Um destes casos apresentou como diagnóstico final a DEO tipo II.

Também deve ser lembrada a utilização do cateter de triplo lúmen para execução dos exames de manometria biliar pode ter contribuído para a menor incidência de PA, pois muitos estudos desenvolvidos não utilizavam tal ferramenta na identificação do ducto cateterizado [6].

As outras complicações (dor abdominal sem alteração de enzimas pancreáticas, colangite e hemorragia pós-papilotomia) foram provavelmente relacionadas exclusivamente com a CPRE e ocorreram nos pacientes submetidos a intervenções terapêuticas como EE, dilatações com colocação de próteses ou drenagem insuficiente da via biliar após administração de contraste.

Não foi observada associação entre DEO e complicações pós-CPRE nesse estudo apesar da Literatura atual evidenciar a DEO como um fator de risco independente para a pancreatite aguda pós-CPRE ou MEO [52].

O perfil dos pacientes sem DEO foi semelhante ao grupo que apresentavam hipertensão, mantendo-se como principal achado diagnóstico a litíase biliar e os exames normais, com o predomínio do sexo feminino e poucas complicações no grupo estudado.

Os pacientes submetidos à MEO e CPRE foram sedados – preferencialmente - com diazepam, que é a droga de escolha para realização da manometria por não interferir na pressão do EO [26], entretanto foi também utilizado o midazolam e o propofol conforme a necessidade individual de sedação.

Apesar do estudo de Fazel e colaboradores relatando a redução da pressão basal do EO nos pacientes com DEO após administração do midazolam, esta afirmativa permanece controversa, pois houve avaliação de um pequeno grupo de

pacientes neste estudo e os demais postulados não confirmaram esta afirmativa [68].

Mais recentemente, o propofol vem sendo utilizado para sedação nas colangiopancreatografias endoscópicas com bons resultados em relação à segurança, conforto do paciente e do médico examinador e, de acordo com os estudos mais recentes, não altera a pressão do EO [82].

Recente estudo de manometria em modelo experimental de suínos, realizado por Rodrigues, comparou o efeito do midazolam e propofol no EO *versus* controle e os resultados deste modelo experimental mostraram que as duas drogas não alteraram a pressão basal do EO [46].

Como neste estudo, a população avaliada não era formada especificamente por pacientes com quadro clínico para suspeita de DEO, acredita-se que a medicação utilizada para sedação não influenciou nos resultados obtidos.

Outras drogas (meperidina, hioscina e glucagon) frequentemente empregadas para a realização da CPRE simples e que comprovadamente agem na pressão do EO não foram administradas nos pacientes, devido à contração ou relaxamento do EO induzido por estas. Mesmo sem a medicação pré-anestésica habitual obteve-se um índice de êxito de 64,5% na canulação da via biliar com o cateter de manometria.

Devido à dificuldade técnica para cateterização seletiva da via biliar ou pancreática para a realização da MEO já que a sedação é limitada a algumas medicações e da impossibilidade de utilizar drogas que inibem a contração duodenal, entende-se que a MEO deve ser realizada por médico com experiência na realização de CPRE.

As causas do insucesso para realização da MEO foram a presença de tumores de papila, estenose duodenal, gastrectomias a BII, ausências de cateterização da via biliar e a presença de artefato na curva de registro da pressão basal que impediu a correta avaliação da pressão do EO. Essas dificuldades tornam-se mais frequentes em hospitais de referência para CPRE como ocorre na instituição onde foi realizado este estudo.

Observou-se apenas um óbito no paciente com neoplasia biliar e obstrução biliar que apresentou colangite e sepse após a CPRE, nesse caso a doença apresentava-se avançada e com mal prognóstico, independente da colangiografia.

Conclui-se que a MEO é um método diagnóstico seguro e factível na prática médica, podendo ser empregada no diagnóstico diferencial das afecções das vias biliares e pancreáticas quando realizada por endoscopista experiente.

A utilização de instrumentos adequados como o cateter de triplo lúmen e a adequada investigação da pressão esfíncteriana biliar ou pancreática de acordo com a indicação clínica protege o paciente de uma maior incidência de complicações e, essas quando ocorrem, parecem ser de baixa morbi-mortalidade.

Assim disponibiliza-se o método da manometria do EO para pacientes com suspeita de DEO no serviço de endoscopia digestiva da UNIFESP.

7. CONCLUSÕES

1. Disfunção do esfíncter de Oddi ocorreu em 25% dos pacientes submetidos à CPRE e manometria biliar.
2. MEO foi realizada com sucesso em 64,5% dos pacientes submetidos à CPRE
3. Não houve correlação entre o número de tentativas de canulação seletiva da via biliar com a prevalência de DEO.
4. Não houve correlação entre as diversas doenças das vias biliares e a prevalência de DEO.
5. Manometria do esfíncter de Oddi mostrou-se um método seguro nas condições deste estudo.

8. ANEXOS

8.1) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: MANOMETRIA DO ESFINCTER DE ODDI EM PACIENTES SUBMETIDOS A PANCREATOCOLANGIOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA: ESTUDO PROSPECTIVO ABERTO PARA AVALIAR OS VALORES MANOMÉTRICOS EM VÁRIAS DOENÇAS BILIARES E PANCREÁTICAS.

Desenho do estudo e objetivos: Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo, e tem como objetivo avaliar a utilização da medida da pressão do músculo que controla a saída da bile dos canais do fígado e do pâncreas para dentro do intestino. É importante na decisão a ser tomada quanto ao tratamento de doenças que acometem o sistema biliar (vesícula e canais de bile) e/ou o pâncreas. Assim, saber-se-á como tratar melhor doenças como a que provoca cálculos na vesícula e no sistema biliar (pedras na vesícula) e a pancreatite crônica.

Realiza-se esse trabalho porque as doenças do sistema biliar e do pâncreas são encontradas com bastante frequência, e muitas delas estão relacionadas à dificuldade na eliminação da bile pelo fígado. Isso pode estar relacionado a problemas nessa região, por exemplo, pelo aumento na pressão do músculo que controla a saída da bile. É de fundamental importância, muitas vezes, avaliar essas pressões antes de indicar a melhor forma de tratamento. Por isso avalia-se como importante a sua participação nesse estudo, que vai fornecer dados para que futuramente seja possível tratar melhor outros pacientes.

Durante a pesquisa poderão ser necessárias as realizações de exames de sangue, em que o material será colhido pelo técnico do laboratório ou pelo médico ou por algum funcionário do corpo de enfermagem através da punção de uma veia periférica do antebraço, assim como exames radiológicos, ultrassom e endoscopias digestivas. Esses procedimentos não são feitos de rotina, mas sua utilização fornece dados preciosos para avaliar o desenvolvimento de complicações. Esses exames são, geralmente, bem tolerados pelos pacientes.

A pesquisa consiste em realizar a medida da pressão do canal que comunica o fígado e o pâncreas com o intestino, e os músculos dessa região. Todo o procedimento é feito durante o exame endoscópico que o(a) senhor(a) será submetido, sem a necessidade de colocações de tubos de endoscopia adicionais, ou repetidas endoscopias.

Como o(a) senhor(a) foi encaminhado(a) para a realização do exame chamado colangiopancreatografia, aproveitar-se-á a realização desse exame para realizar a manometria, que é procedimento relativamente seguro, mas podem ocorrer complicações como a pancreatite (inflamação do pâncreas). Podem ocorrer, também, febre e dor na região do fígado, que geralmente

evoluem sem maiores problemas e a recuperação é completa, com o uso de remédios comuns para dor e febre.

É possível que o(a) senhor(a) seja beneficiado com essa modalidade de refinamento diagnóstico, porém não há como garantir isso no momento, assim somente no final do estudo é que poder-se-á concluir se realmente há algum benefício.

As informações obtidas ajudarão saber se a realização da manometria do esfíncter de Oddi auxilia no tratamento das doenças bilio-pancreáticas, assim como teremos dados relativos à população brasileira, pois os disponíveis no momento são os obtidos em populações de outros países.

O(A) senhor(a) terá sempre o direito de obter respostas sobre quaisquer dúvidas a respeito dos procedimentos necessários à pesquisa e ao seu tratamento. Em qualquer momento poderá solicitar informações ou esclarecimento, que serão fornecidos pela pesquisadora principal **Dra. Ana Paula Rodrigues Guimarães**, que poderá ser encontrado no setor de Endoscopia Digestiva situado à Rua Napoleão de Barros No 140, 3º andar ou pelo telefone 5576-4344 ou 5576-4050. Se tiver alguma consideração ou dúvida com relação à ética do estudo favor contatar o comitê de ética em pesquisa (CEP), na rua Pedro de Toledo No 715 – 1º andar, ou pelos telefones 5576-4564 ou 5571-1062, FAX: 5539-7162.

A sua identidade será mantida em segredo e os resultados dos seus exames serão confidenciais para garantir a sua privacidade.

São garantidos a liberdade da retirada do consentimento em qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Como se trata de estudo aberto, o(a) senhor(a) será periodicamente informado sobre os resultados parciais da pesquisa.

Não há despesas pessoais para o(a) senhor(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Caso haja qualquer dano ao senhor que tenha ocorrido devido à pesquisa, o senhor terá direito a tratamento na instituição, assim como às indenizações legalmente previstas.

Todos os pesquisadores envolvidos, assim como a instituição, se comprometem a manter todos os dados referentes à pesquisa em sigilo absoluto.

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “MANOMETRIA DO ESFINCTER DE ODDI EM PACIENTES SUBMETIDOS À PANCREATOCOLANGIOGRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA: ESTUDO PROSPECTIVO ABERTO PARA AVALIAR OS VALORES MANOMÉTRICOS EM VÁRIAS DOENÇAS BILIARES E PANCREÁTICAS”. Eu discuti com o Dra. Ana Paula Rodrigues Guimarães, sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram

claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizadas e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

_____/_____/_____
Assinatura do paciente. Data

_____/_____/_____
Assinatura da Testemunha Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação nesse estudo.

_____/_____/_____
Assinatura do pesquisador Data

8.2) Aprovação no comitê de ética



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo/Universidade Federal de São Paulo

São Paulo, 16 de Fevereiro de 2001
Ref. CEP Nº 043/01

Ilmo (a) Sr.(a)
Pesquisador(a) JOSÉ PEDRO AREOSA FERREIRA
Disciplina de Gastroenterologia
Departamento de Medicina da UNIFESP

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo analisou e **aprovou** o Projeto de Pesquisa intitulado: **"Manometria do esfíncter de Oddi em pacientes submetidos a pancreatocolangiografia tetrógrada endoscópica: Estudo prospectivo aberto para avaliar os valores manométricos em várias doenças biliares e pancreáticas"**.

O relatório parcial está previsto para 16/08/2001.

Atenciosamente,

—

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

/msc

8.3) Mudança de autor

Setor de Endoscopia Digestiva
Hospital São Paulo
Tel: 576-4344



São Paulo, 11/02/2004.

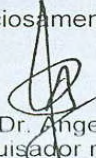
Ilmo. Sr.
Prof. Dr. José Oscar de Abreu Pestana
Presidente do Comitê de Ética Médica da UNIFESP

Prezado Professor:



Comunico a essa comissão que o Protocolo de Pesquisa número 043/01 intitulado "*Manometria do esfíncter de Oddi em pacientes submetidos a pancreatocolangiografia endoscópica: Estudo prospectivo aberto para avaliar os valores manométricos em várias doenças biliares e pancreáticas*", aprovado em 16 de fevereiro de 2001, foi desenvolvido e será apresentado pela Pós-graduanda **Ana Paula Rodrigues Guimarães**, aluna devidamente matriculada na disciplina de Gastroenterologia da UNIFESP. O **Dr. José Pedro Areosa Ferreira**, devido à problemas pessoais, não pode desenvolver o trabalho, tendo a sua matrícula nesta instituição cancelada.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Angelo Paulo Ferrari
Pesquisador responsável pelo projeto





Disciplina de Gastroenterologia
Edifício Jairo Ramos - Rua Napoleão de Barros 771
São Paulo - SP - Brasil - 04024-002
Tel 55-11- 549 1711 Fax 55-11-572 5945
e-mail: angelo@gastro.epm.br



9. REFERÊNCIAS

1. Prajapati, D.N. and W.J. Hogan, *Sphincter of Oddi dysfunction and other functional biliary disorders: evaluation and treatment*. Gastroenterol Clin North Am, 2003. **32**(2): p. 601-18.
2. Hogan, W.J., et al., *Sphincter of Oddi manometry*. Gastrointest Endosc, 1997. **45**(3): p. 342-8.
3. Testoni, P.A., et al., *Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(7): p. 1702-7.
4. Park, S.H., et al., *Long-term outcome of endoscopic dual pancreatobiliary sphincterotomy in patients with manometry-documented sphincter of Oddi dysfunction and normal pancreatogram*. Gastrointest Endosc, 2003. **57**(4): p. 483-91.
5. Eversman, D., et al., *Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction*. Gastrointest Endosc, 1999. **50**(5): p. 637-41.
6. Bin-Sagheer, S.T., et al., *Reduction in the incidence of pancreatitis in patients undergoing sphincter of Oddi manometry: a successful quality improvement project*. South Med J, 2003. **96**(3): p. 223-5.
7. Becker, J.M., *Physiology of motor function of the sphincter of Oddi*. Surg Clin North Am, 1993. **73**(6): p. 1291-309.
8. Venu, R.P. and J.E. Geenen, *Diagnosis and treatment of diseases of the papilla*. Clin Gastroenterol, 1986. **15**(2): p. 439-56.
9. Coelho, J.C. and F.G. Moody, *Certain aspects of normal and abnormal motility of sphincter of Oddi*. Dig Dis Sci, 1987. **32**(1): p. 86-94.
10. Funch-Jensen, P., *Sphincter of Oddi motility*. Acta Chir Scand Suppl, 1990. **553**: p. 1-35.
11. Avisse, C., J.B. Flament, and J.F. Delattre, *Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects*. Surg Clin North Am, 2000. **80**(1): p. 201-12.
12. Funch-Jensen, P. and N. Ebbehoj, *Sphincter of Oddi motility*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996. **216**: p. 46-51.
13. Butler, K.C., B. Selden, and C.V. Pollack, Jr., *Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient*. J Emerg Med, 2001. **21**(2): p. 129-31.
14. Coelho, J.C. and J.C. Wiederkehr, *Motility of Oddi's sphincter: recent developments and clinical applications*. Am J Surg, 1996. **172**(1): p. 48-51.
15. Bosch, A. and L.R. Pena, *The sphincter of oddi*. Dig Dis Sci, 2007. **52**(5): p. 1211-8.
16. Kuo, K.K., et al., *Sphincter of Oddi motility in patients with hepatolithiasis and common bile duct stones*. Dig Dis Sci, 2000. **45**(9): p. 1714-8.
17. Toouli, J., et al., *Action of cholecystokinin-octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans*. Surgery, 1982. **92**(3): p. 497-503.
18. Madacsy, L., et al., *Effect of nalbuphine on the motility of the sphincter of Oddi in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction*. Gastrointest Endosc, 2003. **57**(3): p. 319-23.
19. Wehrmann, T., et al., *Topical application of nitrates onto the papilla of Vater: manometric and clinical results*. Endoscopy, 2001. **33**(4): p. 323-8.
20. Elta, G.H. and J.L. Barnett, *Meperidine need not be proscribed during sphincter of Oddi manometry*. Gastrointest Endosc, 1994. **40**(1): p. 7-9.
21. Viazis, N., et al., *Effect of octreotide and corticosteroids on human sphincter of oddi motility*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(1): p. 116-7.
22. Banerjee, B., et al., *Intrasphincteric botulinum toxin type A for the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction: a case report*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 1999. **9**(3): p. 194-6.
23. Lehman, G.A. and S. Sherman, *Sphincter of Oddi dysfunction*. Int J Pancreatol, 1996. **20**(1): p. 11-25.
24. Guelrud, M., et al., *Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent pancreatitis and anomalous pancreaticobiliary union: an etiologic concept*. Gastrointest Endosc, 1999. **50**(2): p. 194-9.
25. Fogel, E.L., et al., *Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone*. Endoscopy, 2002. **34**(4): p. 280-5.
26. Meshkinpour, H. and M. Mollot, *Sphincter of Oddi dysfunction and unexplained abdominal pain: clinical and manometric study*. Dig Dis Sci, 1992. **37**(2): p. 257-61.
27. Fullarton, G.M. and W.R. Murray, *Evaluation of endoscopic sphincterotomy in sphincter of Oddi dysfunction*. Endoscopy, 1992. **24**(3): p. 199-202.

28. Skalicky, M., D. Dajcman, and R. Hojs, *Effect of cholecystectomy for gallstones on the surface of the papilla of Vater and the diameter of the common bile duct*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(4): p. 399-404.
29. Yuasa, N., et al., *Sphincter of Oddi motility in patients with bile duct stones. A comparative study using percutaneous transhepatic manometry*. Dig Dis Sci, 1994. **39**(2): p. 257-67.
30. Allescher, H.D., *Clinical impact of sphincter of Oddi dyskinesia*. Endoscopy, 1998. **30**(9): p. A231-6.
31. Silverman, W.B., et al., *Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations*. Dig Dis Sci, 2001. **46**(2): p. 278-81.
32. Varadarajulu, S., R.H. Hawes, and P.B. Cotton, *Determination of sphincter of Oddi dysfunction in patients with prior normal manometry*. Gastrointest Endosc, 2003. **58**(3): p. 341-4.
33. Petersen, B.T., *An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II)*. Gastrointest Endosc, 2004. **59**(4): p. 525-34.
34. Linder, J.D., W. Geels, and C.M. Wilcox, *Prevalence of sphincter of Oddi dysfunction: can results from specialized centers be generalized?* Dig Dis Sci, 2002. **47**(11): p. 2411-5.
35. Wehrmann, T., et al., *Reduced risk for pancreatitis after endoscopic microtransducer manometry of the sphincter of oddi: a randomized comparison with the perfusion manometry technique*. Endoscopy, 2003. **35**(6): p. 472-7.
36. Toouli, J., et al., *Sphincter of Oddi motor activity: a comparison between patients with common bile duct stones and controls*. Gastroenterology, 1982. **82**(1): p. 111-7.
37. Madacsy, L., et al., *Video manometry of the sphincter of Oddi: a new aid for interpreting manometric tracings and excluding manometric artefacts*. Endoscopy, 2000. **32**(1): p. 20-6.
38. Toouli, J., et al., *Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction*. Gastroenterology, 1985. **88**(5 Pt 1): p. 1243-50.
39. Toouli, J. and R.A. Baker, *Innervation of the sphincter of Oddi: physiology and considerations of pharmacological intervention in biliary dyskinesia*. Pharmacol Ther, 1991. **49**(3): p. 269-81.
40. Tanaka, M., et al., *Manometric diagnosis of sphincter of Oddi spasm as a cause of postcholecystectomy pain and the treatment by endoscopic sphincterotomy*. Ann Surg, 1985. **202**(6): p. 712-9.
41. Coyle, W.J., et al., *Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound*. Endoscopy, 2002. **34**(8): p. 617-23.
42. Levy, M.J. and J.E. Geenen, *Idiopathic acute recurrent pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(9): p. 2540-55.
43. Cicala, M., et al., *Outcome of endoscopic sphincterotomy in post cholecystectomy patients with sphincter of Oddi dysfunction as predicted by manometry and quantitative choledochoscintigraphy*. Gut, 2002. **50**(5): p. 665-8.
44. Chuttani, R. and D.L. Carr-Locke, *Pathophysiology of the sphincter of Oddi*. Surg Clin North Am, 1993. **73**(6): p. 1311-22.
45. Sherman, S. and G.A. Lehman, *Opioids and the sphincter of Oddi*. Gastrointest Endosc, 1994. **40**(1): p. 105-6.
46. Madacsy, L., et al., *Is hepatobiliary scintigraphy insensitive for the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction?* Gut, 2003. **52**(9): p. 1385-6.
47. Rodrigues, R., *Modelo experimental de manometria e efeito do midazolam e propofol no esfíncter de Oddi de Minipig br1.*, in *Gastroenterologia*. 2006, unifesp: São Paulo.
48. Sherman, S., et al., *Effects of meperidine on the pancreatic and biliary sphincter*. Gastrointest Endosc, 1996. **44**(3): p. 239-42.
49. Masci, E., et al., *Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis*. Endoscopy, 2003. **35**(10): p. 830-4.
50. Sherman, S., et al., *Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts*. Gastroenterology, 1991. **101**(4): p. 1068-75.
51. Sherman, S., et al., *Sphincter of Oddi manometry: decreased risk of clinical pancreatitis with use of a modified aspirating catheter*. Gastrointest Endosc, 1990. **36**(5): p. 462-6.
52. Singh, P., et al., *Sphincter of Oddi manometry does not predispose to post-ERCP acute pancreatitis*. Gastrointest Endosc, 2004. **59**(4): p. 499-505.

53. Aronchick, C.A., et al., *Sinacalide-aided ultrasonography of the common bile duct as a predictor of biliary obstruction determined by ERCP and biliary manometry*. *Gastrointest Endosc*, 1990. **36**(5): p. 467-71.
54. Di Francesco, V., et al., *Comparison of ultrasound-secretin test and sphincter of Oddi manometry in patients with recurrent acute pancreatitis*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(2): p. 336-40.
55. Niiyama, H. and A.N. Kalloo, *Oddi's sphincter dysfunction*. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2003. **49**(1): p. 31-40.
56. Craig, A.G., et al., *Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction*. *Gut*, 2003. **52**(3): p. 352-7.
57. Marçal, M.V.L., *Estudo Prospectivo dos Resultados (Sucesso e Complicações) da Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica*, in *Gastroenterologia*. 2003, UNIFESP: São Paulo. p. 62.
58. Pereira, S.P., et al., *Prospective comparison of secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography with manometry in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction types II and III*. *Gut*, 2007. **56**(6): p. 809-13.
59. Steinberg, W.M., R.F. Salvato, and P.P. Toskes, *The morphine-prostigmin provocative test--is it useful for making clinical decisions?* *Gastroenterology*, 1980. **78**(4): p. 728-31.
60. Piccinni, G., et al., *Diagnosing and treating Sphincter of Oddi dysfunction: a critical literature review and reevaluation*. *J Clin Gastroenterol*, 2004. **38**(4): p. 350-9.
61. Marçal, M.V., F.P. Thuler, and A.P. Ferrari, *[Endoscopic retrograde cholangiopancreatography can be performed safely in ambulatory centers]*. *Arq Gastroenterol*, 2005. **42**(1): p. 4-8.
62. Mallery, J.S., et al., *Complications of ERCP*. *Gastrointest Endosc*, 2003. **57**(6): p. 633-8.
63. Laukkarinen, J., et al., *Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism?* *Surgery*, 2003. **133**(3): p. 288-93.
64. Qureshi, W.A., *Gastrointestinal uses of botulinum toxin*. *J Clin Gastroenterol*, 2002. **34**(2): p. 126-8.
65. Wehrmann, T., et al., *Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14**(11): p. 1469-77.
66. Friedenber, F., S. Gollamudi, and H.P. Parkman, *The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders*. *Dig Dis Sci*, 2004. **49**(2): p. 165-75.
67. Sherman, S., et al., *Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction*. *Am J Gastroenterol*, 1991. **86**(5): p. 586-90.
68. Fazel, A. and F.R. Burton, *The effect of midazolam on the normal sphincter of Oddi: a controlled study*. *Endoscopy*, 2002. **34**(1): p. 78-81.
69. Blaut, U., et al., *Influence of cholangiography on biliary sphincter of Oddi manometric parameters*. *Gastrointest Endosc*, 2000. **52**(5): p. 624-9.
70. Leese, T., J.P. Neoptolemos, and D.L. Carr-Locke, *Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single centre*. *Br J Surg*, 1985. **72**(3): p. 215-9.
71. Gilbert, D.A., et al., *Status evaluation: sphincter of Oddi manometry*. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Technology Assessment Committee*. *Gastrointest Endosc*, 1992. **38**(6): p. 757-9.
72. Bar-Meir, S., et al., *Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients*. *Hepatology*, 1984. **4**(2): p. 328-30.
73. Carr-Locke, D.L. and J.A. Gregg, *Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers*. *Dig Dis Sci*, 1981. **26**(1): p. 7-15.
74. Okazaki, K., Y. Yamamoto, and K. Ito, *Endoscopic measurement of papillary sphincter zone and pancreatic main ductal pressure in patients with chronic pancreatitis*. *Gastroenterology*, 1986. **91**(2): p. 409-18.
75. Funch-Jensen, P., A. Kruse, and J. Ravnsbaek, *Endoscopic sphincter of Oddi manometry in healthy volunteers*. *Scand J Gastroenterol*, 1987. **22**(2): p. 243-9.
76. Viceconte, G. and A. Micheletti, *Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi: its usefulness for the diagnosis and treatment of benign papillary stenosis*. *Scand J Gastroenterol*, 1995. **30**(8): p. 797-803.
77. Aymerich, R.R., C. Prakash, and G. Aliperti, *Sphincter of oddi manometry: is it necessary to measure both biliary and pancreatic sphincter pressures?* *Gastrointest Endosc*, 2000. **52**(2): p. 183-6.
78. Hernandez, C.A. and M.M. Lerch, *Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract*. *Lancet*, 1993. **341**(8857): p. 1371-3.
79. Toouli, J., et al., *Peroperative sphincter of Oddi manometry: motility disorder in patients with cholelithiasis*. *Aust N Z J Surg*, 1986. **56**(8): p. 625-9.

80. Vandervoort, J., et al., *Risk factors for complications after performance of ERCP*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(5): p. 652-6.
81. Christensen, M., et al., *Complications of ERCP: a prospective study*. *Gastrointest Endosc*, 2004. **60**(5): p. 721-31.
82. Wehrmann, T., et al., *Sphincter of Oddi dysfunction after successful gallstone lithotripsy (postlithotripsy syndrome): manometric data and results of endoscopic sphincterotomy*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(11): p. 2244-50.