

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

ALBERTO FACURY GASPAR

**Impacto nos resultados assistenciais e nos custos hospitalares do
emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatojejunal
após ressecção duodenopancreática**

RIBEIRÃO PRETO

2015

ALBERTO FACURY GASPAR

**Impacto nos resultados assistenciais e nos custos hospitalares do
emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatojejunal
após ressecção duodenopancreática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para
obtenção de título de **mestre**.

Área de Concentração: Mestrado
Profissional em Gestão de Organizações
de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos
Santos

Co-orientador: Prof. Dr. Rafael Kemp

RIBEIRÃO PRETO

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Gaspar, Alberto Facury

Impacto nos resultados assistenciais e nos custos hospitalares do emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatojejunal após ressecção duodenopancreática

Ribeirão Preto, 2015.
58 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Santos, José Sebastião dos

1. Duodenopancreatectomia. 2. Selante de fibrina. 3. Fístula

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALBERTO FACURY GASPAR

**Impacto nos resultados assistenciais e nos custos hospitalares do
emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatojejunal
após ressecção duodenopancreática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para
obtenção de título de **mestre**.

Área de Concentração: Mestrado
Profissional em Gestão de Organizações
de Saúde.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha esposa e filhos, que são a razão da minha existência.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Sebastião dos Santos, pela confiança, incentivo e apoio constantes.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Rafael Kemp, pelo incentivo e troca de experiências transmitidas.

Aos meus colegas médicos, da Divisão de Cirurgia Digestiva, por caminharem juntos nas dificuldades.

Aos médicos residentes, da Divisão de Cirurgia Digestiva, pela confiança.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela ajuda em diversos momentos.

À todos os professores do Programa de Mestrado Profissional, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico, pela ajuda e paciência.

Aos meus pais, irmãos, amigos e colegas de trabalho, pelos ensinamentos, compreensão e apoio constantes.

À minha esposa e filhos, pela paciência, dedicação, compreensão, amor, em todos os momentos.

RESUMO

GASPAR, A.F. **Impacto nos resultados assistenciais e nos custos hospitalares do emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatojejunal após ressecção duodenopancreática.**

. 2015. 58 fls. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2015

Introdução: Os benefícios do emprego do selante de fibrina no reforço de anastomoses pancreatico-jejunais, após ressecção duodenopancreática, visando a redução da incidência de fístula pancreática pós operatória (FPPO), ainda são questionáveis. **Objetivo:** Avaliar a influência do emprego do selante de fibrina na anastomose pancreatico-jejunal, após duodenopancreatectomia, na incidência de fístula, bem como suas consequências clínicas e os custos hospitalares. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de 62 pacientes consecutivos submetidos a duodenopancreatectomia, divididos em dois grupos: 31 pacientes utilizando o selante de fibrina (GCS) e 31 pacientes sem o emprego de selante (GSS). As variáveis estudadas foram agrupadas em epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, com destaque para a incidência de fístula pancreática, classificada segundo a definição do *International Study Group on Pancreatic Fistula*, suas complicações pós operatórias catalogadas segundo a classificação de *Clavien* e suas repercussões na assistência e nos seus custos avaliados pelo método de absorção com rateio simples de todas as despesas, exceto a despesa com medicamentos, tratada de forma separada. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos para os parâmetros epidemiológicos, clínicos, e laboratoriais e não foram registradas diferenças significativas na comparação da evolução pós operatória e dos indicadores assistenciais hospitalares. Por outro lado, os custos hospitalares foram mais elevados no GCS, em relação ao GSS ($p < 0,0001$). **Conclusão:** O emprego do selante de fibrina, no reforço da anastomose pancreatico-jejunal, em pacientes submetidos a duodenopancreatectomias, nas condições estudadas, não melhorou os resultados clínicos e assistenciais e ainda aumentou os custos hospitalares.

Palavras-chave: Duodenopancreatectomia, selante de fibrina, fístula pancreática, custos em saúde.

ABSTRACT

GASPAR, A.F. **Impact on health care outcomes and hospital costs of the use of fibrin sealant in pancreatojejunal anastomosis after duodenopancreatic resection.** 2015. 58 pgs . Thesis (Master) . Faculty of Medicine of Ribeirão Preto. University of São Paulo . Ribeirão Preto. 2015

Introduction: The benefits of fibrin sealant employment in strengthening pancreatico-jejunal anastomosis after duodenopancreatic resection, reducing the incidence of pancreatic fistula postoperative (PFPO) are still questionable. **Objective:** To evaluate the influence of the use of fibrin sealant in pancreatico-jejunal anastomosis after pancreaticoduodenectomy in the incidence of fistula and its clinical consequences and hospital costs. **Methodology:** A retrospective study of 62 consecutive patients who underwent pancreaticoduodenectomy, divided into two groups: 31 patients using fibrin sealant (GCS) and 31 patients without the sealant employment (GSS). The variables were grouped into epidemiological, clinical, laboratory, especially the incidence of pancreatic fistula classified as defined by the *International Study Group on Pancreatic Fistula*, their postoperative complications cataloged according to *Clavien* rating and its repercussions on care and its costs assessed by the absorption method with simple apportionment of all expenses except the expenditure on medicines, treated separately. **Results:** The groups were homogeneous for clinical, epidemiological and laboratory parameters and no significant differences were recorded in the comparison given postoperative progress and hospital assistance indicators. Moreover, hospital costs were higher in GCS, with respect to GSS ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The use of fibrin sealant in pancreatojejunal anastomosis after pancreaticoduodenectomy, in the studied conditions, did not improve the results of care and also increased hospital costs..

Key-words: pancreaticoduodenectomy, fibrin sealant, pancreatic fistula, healthcare costs.

LISTA DE FIGURAS

Figura1 - Representação esquemática da duodenopancreatectomia--15

Figura 2 - Esquema da reconstrução digestiva após ressecção
duodenopancreática-----16

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Principais parâmetros para graduação de FPPO-----19
- Tabela 2 - Classificação de complicações pós operatórias de cirurgias pancreáticas-----20
- Tabela 3 - Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, morfológicas e dos cuidados peri-operatórios dos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal, expressas em frequência, duração e valores médios-----32
- Tabela 4 - Achados anatomopatológicos nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal----33
- Tabela 5 - Custos do tratamentos nos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal----34
- Tabela 6 - Classificação de fístula pancreática e das complicações de cirurgia pancreática aplicada aos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal----34

Tabela 7 - Análise de fatores de risco para fístula pancreática nos
pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS)
e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose
pancreatico-jejunal-----35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 DUODENOPANCREATECTOMIA	14
1.2 FÍSTULA PANCREÁTICA PÓS OPERATÓRIA	18
1.3 SELANTE DE FIBRINA	21
1.4. ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE	23
2. OBJETIVO	29
3. PACIENTES E MÉTODO	31
3.1. PACIENTES	31
3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO	31
3.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
3.4. MÉTODO	31
3.4.1. Coleta de dados.....	31
3.4.2. Técnica cirúrgica.....	32
3.4.3. Selante de Fibrina.....	32
3.4.4. Fístula pancreática e complicações cirúrgicas	33
3.4.5. Análise de custos.....	33
3.4.6. Estatística	33
4. RESULTADOS	35
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	46
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
APÊNDICE	57

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 DUODENOPANCREATECTOMIA

A primeira ressecção bem sucedida de um tumor periampolar foi realizada por William Stewart Halsted, em 1898 (HALSTED, 1899). Tratava-se de uma mulher, com 58 anos de idade e portadora de icterícia obstrutiva. Halsted ressecou um segmento da segunda porção do duodeno, incluindo o tumor e realizou uma anastomose duodeno-duodenal término-terminal, com reimplante dos ductos biliar e pancreático.

A primeira ressecção regional com sucesso de um tumor periampolar foi realizada pelo cirurgião alemão, Kausch, em 1909, e divulgada em 1912 (KAUSCH, 1912). A ressecção regional para tumores periampolares foi popularizada por Whipple, em 1935 (WHIPPLE; PARSONS; MULLINS, 1935). Neste relato, três pacientes foram submetidos à ressecção regional realizada em duas fases e dois sobreviveram.

Entre 1912 e o relato de Whipple, em 1935, um pequeno número de pacientes na Europa foram submetidos a ressecção regional de tumores periampolares com sucesso. Depois do relato de Whipple, o procedimento operatório tornou-se amplamente conhecido, mas ainda era raramente realizado. Até o fim de sua carreira, Whipple realizou apenas 37 procedimentos (WHIPPLE, 1963).

Durante os anos de 1960 e 1970, foram realizadas poucas ressecções duodenopancreáticas em virtude das elevadas taxas de mortalidade hospitalar, na ordem dos 25%. No entanto, entre 1980 e 1990, a experiência com as duodenopancreatectomias progrediu e "centros de excelência" com grande número de procedimentos foram organizados. Esses centros de referência adquiriram boa experiência e as taxas de mortalidade declinaram para valores inferiores a 5% (CAMERON et al, 1993).

Três modalidades de procedimentos são aceitos para ressecções de neoplasias periampolares: duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica, duodenopancreatectomia cefálica com antrectomia (Kausch-Whipple) e duodenopancreatectomia total (Figura 1).

Na duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica são ressecados o duodeno, cabeça pancreática, vesícula biliar e via biliar principal distal (colédoco). Na modalidade sem preservação pilórica, além das ressecções supracitadas também é realizada a antrectomia. Na duodenopancreatectomia total, todo o pâncreas, o duodeno, a vesícula biliar e o colédoco são removidos..



Figura 1 – Desenho esquemático da antroduodenopancreatectomia (Fonte - <http://www.portalsaofrancisco.com.br>).

A preservação pilórica não compromete a sobrevida ao longo prazo em comparação com a operação de Whipple padrão, para carcinoma de cabeça pancreática (PITT, 1995). As desvantagens potenciais da cirurgia com preservação do piloro são o envolvimento tumoral na linha de ressecção duodenal e a

linfadenectomia regional incompleta (SHARP et al, 1989; ZERBI et al, 1995). Todavia, esses riscos podem ser evitados pela seleção dos pacientes, de tal forma que a preservação pilórica não é realizada em pacientes onde exista envolvimento proximal duodenal ou o tumor esteja próximo ao piloro (WATANAPA; WILLIAMSON, 1995; NAKAO et al, 1995; RODER et al, 1992).

As vantagens da preservação do piloro incluem redução das complicações pós-gastrectomia, redução no refluxo entero-gástrico, melhora do estado nutricional pós-operatório e ganho de peso em comparação com o cirurgia de Whipple clássica (ZERBI et al, 1995; BRAASCH, 1988; FINK et al, 1988; WILLIAMSON et al, 1993; MCLEOD et al, 1995).

Após a ressecção duodenopancreática, são realizadas três anastomoses dos remanescentes pancreático, biliar e duodenal ou gástrico utilizando-se alça intestinal de jejuno ou estômago (Figura 2).

A anastomose pancreática pode ser feita entre o ducto pancreático principal e o jejuno ou estômago, ou ainda de forma invaginante, introduzindo todo o tecido pancreático no interior da luz intestinal ou luz gástrica. A anastomose biliar é realizada entre o ducto hepático comum e o jejuno. A anastomose digestiva é realizada entre o duodeno e o jejuno (na modalidade com preservação pilórica) e entre o estômago e o jejuno (na modalidade sem preservação pilórica).

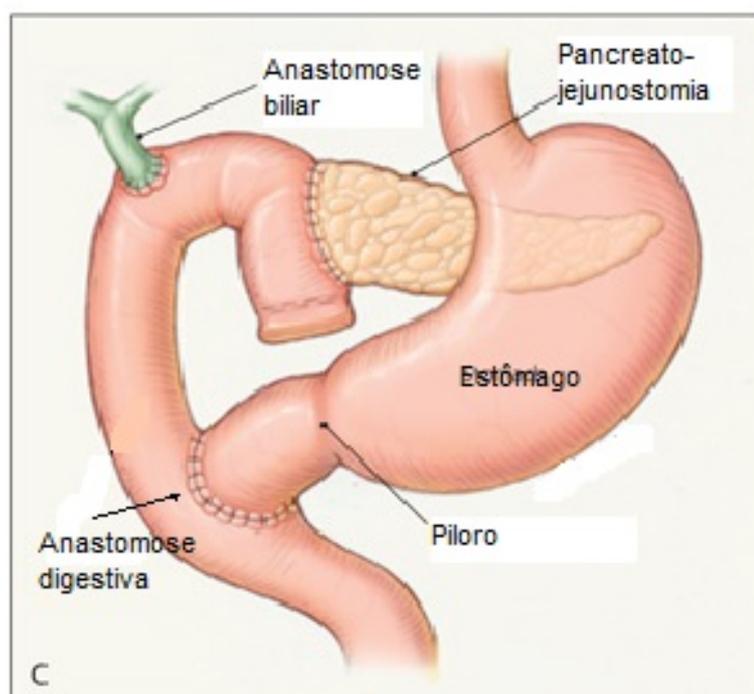


Figura 2 – Esquema da reconstrução após ressecção na duodenopancreatectomia (Fonte - <http://www.sociedadquirurgica.com/web/>).

A duodenopancreatectomia, na atualidade, é procedimento de escolha para o tratamento de neoplasias ampolares e periampolares. Todavia, apesar do declínio nas taxas de mortalidade ao longo dos anos, o procedimento ainda cursa com elevados índices de morbidade, oscilando entre 30-50% (WINTER et al, 2006).

As complicações mais frequentes do procedimento são retardo de esvaziamento gástrico, fístula pancreática, sangramento pós-operatório e complicações da reconstrução arterial (FERNÁNDEZ-CRUZ et al, 2012).

Em nosso meio, algumas alternativas, nas dimensões da gestão, do cuidado clínico e da técnica foram adotadas na tentativa de reduzir a morbidez e mortalidade após ressecções pancreáticas.

No âmbito da gestão, houve a regionalização e organização das equipes intra-hospitalares, resultando na definição de um centro de referência com um setor para realização das cirurgias pancreáticas. Os centros regionalizados com maior número de cirurgias e cirurgiões com maior experiência resultam em diminuição de mortalidade, da permanência hospitalar e, conseqüentemente, dos custos (SANTOS et al, 1999).

A mortalidade cirúrgica está diretamente relacionada com o número de procedimentos realizados de um serviço. Os centros com mais de 5 ressecções por ano possuem mortalidade próxima a 3%, ao contrário, nos centros com menos de 5 ressecções por ano, a mortalidade aproxima-se dos 7,5% (RIALL et al, 2007).

Ainda no âmbito da gestão, a elaboração de protocolos clínicos e de regulação (SANTOS et al, 2012), organizou o acesso dos pacientes com colestase extra-hepática o que, em perspectiva, pode reduzir o tempo de espera e a investigação específica na atenção básica. O acesso mais precoce para os centros de referência dos serviços terciários minimiza a necessidade de drenagem biliar pré-operatória para tratamento de colangite, distúrbios nutricionais, de coagulação e renais (SANTOS et al, 2005, SANTOS et al, 2008)

Na esfera do cuidado clínico, a drenagem biliar pré-operatória, como medida de redução da colestase e seus efeitos deletérios, também foi avaliada, mas não mostrou benefício, em termos de morbidez e mortalidade, quando comparado com grupo sem drenagem pré-operatória, e ainda aumentou a contaminação biliar, resultando em possíveis complicações infecciosas pós-operatórias (SANTOS et al, 2005). Todavia, ao longo dos anos consolidou-se a prática de indicar a drenagem biliar pré-operatória seletiva, para casos com colangite, desnutrição, distúrbios de

coagulação e insuficiência renal, dentre outras condições associadas (QIU et al, 2011).

Na dimensão da técnica, adotou-se a reconstrução pancreática com anastomose ducto-mucosa (ducto pancreático com mucosa jejunal). Essa modalidade de reconstrução não possui diferenças em relação a técnica de reconstrução pancreática invaginante (telescopagem), na incidência de fístula pancreática e morbidez pós operatória, em geral, mas mantém a função exócrina pancreática em até 88,8% dos pacientes, comparados a 54,5% dos pacientes submetidos a técnica de telescopagem (SANTOS et al, 1999; MUNIZ et al, 2014).

1.2 FÍSTULA PANCREÁTICA PÓS OPERATÓRIA

A fístula pancreática é a complicação mais significativa das cirurgias pancreáticas e decorre geralmente da deiscência da anastomose pancreática, com extravasamento de suco pancreático, ativação enzimática capaz de digerir os tecidos ao redor e causar lesão vascular e hemorragia grave. As complicações mais frequentes da fístula pancreática são aparecimento de coleções abdominais e infecção local (PRATT et al, 2007).

A deiscência da anastomose pancreática pode estar associada às condições gerais do paciente: idade avançada, diabetes, obesidade, desnutrição, dentre outras. Ainda existem as condições intra-operatórias, tais como duração da cirurgia, necessidade de transfusão sanguínea e as condições do pâncreas remanescente: órgão mole, diâmetro do ducto de Wirsung menor que 3mm e excesso de gordura peripancreática. Não obstante, a técnica cirúrgica e a experiência do cirurgião são as variáveis de maior importância no aparecimento desta complicação (WINTER et al, 2006; YANG et al, 2005; STRASBERG; MCNEVIN, 1998).

A ocorrência de fístula pancreática aumenta o tempo de internação e custos de tratamento, demanda investigações e procedimentos adicionais, e pode resultar em complicações significativas.

Em 2005, no encontro do *International Study Group on Pancreatic Fistula classification* (BASSI et al, 2005), foram elaborados os critérios que definem fístula pancreática (qualquer drenagem de secreção cavitária além do 3º dia de pós operatório, com a amilase do líquido 3 vezes o valor superior da normalidade

sérica) e a classificação em três níveis (A, B, C), sumarizados na Tabela 1. Desta forma, uniformizou-se a definição de fístula pancreática pós operatória, permitindo melhor comparação entre as diversas publicações

Tabela 1 - Principais parâmetros para graduação de FPPO

<i>Graduação</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Condições clínicas	boa	frequentemente boa	ruim
tratamento específico*	não	não/sim	sim
US/TC (se realizado)	negativo	negativo/positivo	positivo
drenagem persistente (acima de 3 semanas)#	não	geralmente sim	sim
reoperação	não	não	sim
morte relacionada a FPPO	não	não	possivelmente sim
sinais de infecção	não	sim	sim
Sepse	não	não	sim
readmissão	não	não/sim	não/sim

US, ultrassonografia; TC, tomografia computadorizada; FPPO, fístula pancreática pós operatória

** nutrição parenteral periférica ou total, antibioticoterapia, nutrição enteral, análogo da somatostatina e ou drenagem minimamente invasiva*

com ou sem a presença do dreno

Na mesma época, foi proposta uma classificação para as complicações de cirurgia pancreática, com o objetivo de simplificá-la, uniformizá-la e reproduzi-la, facilitando, assim, a comparação entre os estudos ao longo dos anos (Tabela 2) (DE OLIVEIRA et al, 2006; DINDO; DEMARTINES; CLAVIEN, 2004).

Tabela 2. Classificação de complicações pós operatórias de cirurgias pancreáticas

Graduação	Definição
I	Qualquer desvio da evolução pós operatória habitual, sem tratamento endoscópico, farmacológico, cirúrgico ou radiológico. Enquadra-se drogas como anti-eméticos, analgésicos, antitérmicos, eletrólitos, dentre outras. Nesta graduação inclui também infecção de ferida operatória tratada no leito.
II	Tratamento com outras drogas que não as da Graduação I. Transfusões sanguíneas e Nutrição parenteral total* também estão incluídos.
III	Necessidade de intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
IIIa	Intervenção sem anestesia geral
IIIb	Intervenção com anestesia geral
IV	Complicações com risco de morte (incluindo complicações do SNC**) necessitando de manejo em CTI
IVa	disfunção única de órgão (incluindo diálise)
IVb	disfunção múltipla de órgãos
V	Óbito
Sufixo "d"	Se o paciente sofrer alguma complicação no ato da alta hospitalar, o sufixo "d" (para desabilidade/invalidez) é adicionado para o respectivo grau de complicação (incluindo ressecção do pâncreas remanescente). Esta etiqueta indica a necessidade de um acompanhamento para avaliar completamente a complicação.

* A inserção de um acesso central para NPT ou uma sonda nasoenteral por endoscopia configura graduação IIIa. No entanto, se um acesso central ou uma sonda de alimentação foi inserido no momento da cirurgia, então, a NPT ou nutrição entérica classifica-se como complicação grau II.

**hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia subaracnóide, mas excluindo ataques isquêmicos transitórios.
SNC: sistema nervoso central; CTI: Centro de terapia intensiva.

Dentre as alternativas empregadas para diminuir a incidência de fístula pancreática, estão a administração de octreotide (BÜCHLER et al, 1992; PEDERZOLI et al, 1994; MONTORSI et al, 1995; LOWY et al, 1997; YEO et al, 2000; BARNETT et al, 2004), as técnicas alternativas de pancreato-jejunoostomia (WENTE et al, 2007; BASSI et al, 2003; TANI et al, 2006), a colocação de cateter

no ducto pancreático (WINTER et al, 2006; POON et al, 2007), o manejo do dreno (KAWAI et al, 2006), o uso de microscopia (WADA; TRAVERSO, 2006) e de telas ou cola biológicas (LILLEMOE et al, 2004; SUC et al, 2003; CHIRLETTI et al, 2009; OCHIAI et al, 2010).

1.3 SELANTE DE FIBRINA

O selante de fibrina, produzido em laboratório, no ano de 1980 e comercializado em 1998, consiste em adesivo formado a partir da união de fibrinogênio e trombina, com o princípio de mimetizar o último passo da cascata da coagulação humana. Apesar de várias formulações comerciais, o princípio de utilização é o mesmo, com diferentes indicações para o seu uso, como controle de hemostasia local, vedação e adesão de linhas de grampeamentos e anastomoses, além do reforço na cicatrização de feridas (SPOTNITZ, 2010).

A aplicação do selante de fibrina já foi realizada em diversos sítios cirúrgicos, tais como fígado (DE BOER et al, 2012; FIGUERAS et al, 2007), hérnias (WONG et al, 2011), cirurgias ortopédicas (LEVY et al, 1999), urológicas (HONG; LOUGHLIN, 2006), cardíacas (LOWE et al, 2007) e mamária (CARLESS; HENRY, 2006), com resultados conflitantes.

A vedação da anastomose pancreatojejunal geralmente não é obtida com a sutura simples e, então, a aplicação do selante de fibrina tem o potencial para diminuir o vazamento do pâncreas mediante selagem mecânica dessa anastomose. Em alguns estudos, o selante de fibrina tem sido implicado na redução da incidência de fístula pancreática (TASHIRO et al, 1987; KRAM et al, 1991). Um estudo prospectivo e randomizado (LILLEMOE et al, 2004), que avaliou a utilização do selante de fibrina isolada para reforço da anastomose pancreatojejunal em 124 pacientes submetidos a DP, não demonstrou diferenças significativas nas taxas de mortalidade, fístula pancreática ou complicações intra-abdominais entre pacientes que foram tratados com e sem selante de fibrina.

Uma vez que o selante de fibrina não é estável, é possível que durante a sucção vigorosa e a irrigação durante a cirurgia a substância se torne inativa. Assim, o emprego de uma malha de ácido poliglicólico, que estabiliza o selante de fibrina, pode melhorar a sua ação. Trata-se de uma folha de polímero

sintético que absorve água e facilita a formação de um selante de fibrinogénio e trombina entre os defeitos de tecidos e da malha (UEMURA et al, 2009).

Embora haja relatos favoráveis do emprego concomitante da malha de ácido poliglicólico e do selante de fibrina para vedação de defeitos de tecidos (KUBOTA; OKUYAMA; HIRAYAMA, 2007) há resultados recentes que não demonstraram efeito significativo dessa associação nas taxas de morbidade pós-operatória, infecção intra-abdominal ou complicações sépticas (SATOI et al, 2011). É possível que a malha de ácido poliglicólico e o selante de fibrina não vede as junções pancreato-jejunais de forma eficaz. Como resultado, o suco pancreático pode extravasar através de aberturas invisíveis entre a malha e o selante de fibrina.

Apesar de escassa a literatura da aplicação do selante de fibrina em cirurgias pancreáticas, no ano de 2014, foi publicada a primeira revisão sistemática com metanálise sobre o assunto (ORCI et al, 2014). Foram selecionados 7 trabalhos controlados e randomizados, com o total de 897 pacientes. No entanto, alguns critérios, tais como, a definição de fístula pancreática, o relato das complicações pós operatórias, a forma de utilização do selante de fibrina, o tipo de cirurgia realizada, dentre outros, diferiu entre os estudos avaliados.

A revisão sistemática com metanálise registrou incidência de fístula pancreática em 35% dos casos; o emprego do selante de fibrina não diminuiu a incidência da fístula, mas observou-se tendência para a redução do sangramento e da formação de coleções intra-abdominais pós operatórias. Assim, concluiu-se que o emprego do selante de fibrina não se justifica como rotina em cirurgias pancreáticas (ORCI et al, 2014).

Além do selante de fibrina, as colas sintéticas com base cianoacrilica que se solidificam rapidamente em contato com bases fracas, tais como água e sangue (PETERSEN et al., 2004) já foram testadas e, quando comparada com outros adesivos teciduais, é fácil de utilizar, possui rápida polimerização e garante forte adesividade (ESPOSITO et al., 2004).

Há efeitos benéficos do emprego da cola sintética com base cianoacrilica, tais como diminuição de tempo cirúrgico, habilidade de colar superfícies úmidas, hemostasia imediata, rapidez de polimerização, efeitos bacteriostáticos, dentre outros, em cirurgias odontológicas e cirurgias plásticas (BHASKAR et al., 1966; FRISCH; BHASKAR, 1968; BHASKAR; FRISCH, 1968; BHASKAR et al., 1971; FORREST, 1974; GALIL; SCHOFIELD; WRIGHT, 1984; KAMER; JOSEPH, 1989;

BESSERMANN, 1977).

Outras utilizações de derivados de cianoacrilatos incluem reforço de sutura (QUINN et al., 1977), embolização arteriovenosa (INVESTIGATORS, 2002), tratamento endoscópico de sangramento por úlcera péptica e varizes gástricas (DHIMAN et al., 2002) e oclusão de fístulas externas biliares e pancreáticas refratárias a tratamento endoscópico (SEEWALD et al., 2002; MUTIGNANI et al., 2004).

A utilização da cola sintética com base cianoacrílica para oclusão do ducto pancreático de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia cursou com incidência de fístula que variou de 23 a 37% (ALFIERI et al., 2006, CAPALDI et al., 2006). Assim, a cola sintética com base cianoacrílica não evitou o aparecimento de fístula pancreática e tampouco, de suas complicações (CAPALDI et al., 2006).

A utilização tópica de cola sintética com base cianoacrílica na anastomose pancreato-jejunal em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia foi avaliada mediante emprego do Dermabond® (2-Octil-Cianoacrilato), de forma retrospectiva, em 75 pacientes. Houve redução significativa de fístula pancreática e suas complicações, principalmente nos pacientes com elevado risco para essas ocorrências (ducto pancreático <3mm, pâncreas com consistência amolecida), bem como menor tempo de internação hospitalar e menores taxas de readmissão e reoperação (BARAKAT; OZAKI; WOOD, 2012).

Dessa forma, em função da escassez de informações sobre o efeito do selante de fibrina isolada ou associada à malha de ácido poliglicólico nas anastomoses pancreato-jejunais, além da utilização de outros adesivos teciduais, dos resultados controversos das informações disponíveis, da inexistência da avaliação dos custos e da ação da indústria tecnológica no apontamento das suas vantagens, justifica-se a realização de novos estudos que avaliem o impacto clínico e econômico do emprego destes recursos.

1.4. ANÁLISE DE CUSTOS EM SAÚDE

As avaliações econômicas na área da saúde tem se tornado fundamentais nos últimos anos, uma vez que auxiliam no planejamento das estratégias de assistência, com base não somente nas condições populacionais de saúde, como

também nas realidades sociais, culturais e financeiras daquela população. Por meio da análise de custos, pode-se entender, calcular e planejar melhor a destinação dos recursos econômicos, pessoais, técnicos e tecnológicos, com consequente impacto na qualidade de vida dos cidadãos.

Para as avaliações econômicas deve-se compreender que há particularidades específicas para cada uma das tecnologias a serem consideradas. Ainda não há definição de qual o melhor método de análise, seja em relação aos princípios ou a aplicação de cada um deles (ITRIA, 2012; OOSTEN BRINK et al, 2002). Assim, existem diversos recursos metodológicos para as avaliações econômicas em saúde e, dentre eles destaca-se a análise de custo.

A análise de custo envolve o manejo dos custos e custeios, o que geralmente está focado na relação entre lucros e gastos. A medida do custo concentra a relação entre recursos e processos (atividades), assim como recursos utilizados e resultados (como por exemplo, serviços prestados ou produtos gerados)

Na análise de custos, gastos e despesas são muitas vezes entendidos como sinônimo, no entanto, são conceitos diferentes. Gasto se aplica a todos os bens e serviços adquiridos e se transforma em custo no momento da sua utilização, por exemplo, a matéria-prima para a fabricação de um bem é um gasto, no momento da aquisição, e se transforma em custo, no momento da sua utilização na produção. Despesa também é um tipo de gasto que está relacionada a um bem ou serviço consumido direta ou indiretamente para a obtenção de receitas; são relativos à administração, vendas e financiamento (MARTINS, 2003; MOGYOROSY, 2005).

A expansão dos estudos de custos e de avaliações econômicas em saúde, com estimativas que apresentam grande variabilidade, mostra a importância da atenção a ser dada à validade dos métodos utilizados. Nas avaliações econômicas em saúde, devem ser identificados os custos e resultados decorrentes da utilização das tecnologias que estão sendo comparadas (ITRIA et al, 2012).

A distinção entre os custos suportados pelo setor da assistência em saúde e aqueles referentes aos aspectos sociais e culturais dos pacientes, o que inclui a produtividade de cada indivíduo em seu contexto comunitário, é necessária. Ainda, deve-se ressaltar a importância da decisão sobre quais as estimativas a serem adotadas no estudo, o que depende da perspectiva de análise, a qual, por sua vez, é influenciada por seu contexto e impacto esperado (ITRIA et al, 2012).

A análise econômica deve refletir uma “perspectiva social” na qual todos os custos devem ser incorporados ao estudo, não se distinguindo quais os envolvidos (NEUMANN, 2009).

Os custos podem ser diretos ou indiretos, os primeiros são diretamente apropriados aos produtos ou serviços e os segundos não oferecem condição de uma medida objetiva e a alocação deve ser feita de maneira estimada. Os custos também podem ser classificados em fixos e variáveis. Os fixos não variam com a quantidade produzida de produtos e serviços, como o aluguel por exemplo, já os variáveis dependem diretamente da quantidade produzida, como o consumo de materiais (MARTINS, 2003).

A análise de custos diretos em saúde mede o valor dos recursos utilizados para o tratamento específico, enquanto que a análise indireta mede o valor dos recursos perdidos para a mesma terapêutica em particular. Por exemplo, a análise direta em saúde pode ser dividida em “médica” (diária de internação hospitalar, recursos humanos, materiais médicos, medicações, testes diagnósticos dentre outros) e “não médica” (custos com transporte, dieta, pesquisa, treinamento de pessoal, além de diversos outros). Já a análise indireta dos custos considera os custos com mortalidade, morbidade, redução da produtividade da força de trabalho e outros (SEGEL, 2006).

Existem várias formas de apropriar os custos aos produtos ou serviços e este processo é denominado custeio. Os principais métodos de custeio são: custeio por absorção, custeio variável e custeio baseado em atividades (ABC) (MARTINS, 2003).

No custeio por absorção, todos os custos da produção (fixos, variáveis, diretos e indiretos) são apropriados aos bens produzidos (MARTINS, 2003), geralmente utiliza-se rateios para a alocação dos custos indiretos aos produtos ou serviços, neste tipo de critério os centros de custo finalísticos absorvem os custos dos centros de custos de apoio e de base (ROCHA FILHO; SILVA, 2009).

Uma das desvantagens do uso de custeio por absorção é que, normalmente, para fins gerenciais, não há grande fidedignidade dos dados ao se utilizar um valor que foi calculado através de custos fixos apropriados. Os custos fixos existem independente da produção do produto/serviço, não dizem respeito a um produto específico e geralmente são distribuídos por critérios de rateio que contêm arbitrariedade e, além disso, o valor desse tipo de custo depende da quantidade

total da produção (MARTINS, 2003).

O custeio variável é um critério mais informativo à administração pois agrega aos produtos somente seus custos variáveis, trata os custos fixos contabilmente como se fossem despesas e é utilizado para efeito interno nas empresas, visto que não é reconhecido pelos contadores, auditores independentes e fisco (MARTINS, 2003).

O custeio baseado em atividades ou custeio ABC (*Activity Based Costing*), procura reduzir as distorções provocadas pelo rateio arbitrário dos custos indiretos. Esse método não se limita ao custeio de produto (MARTINS, 2003) visto que, nesta abordagem não se tem a visão tradicional de que os produtos e serviços consomem recursos, mas que os produtos e serviços consomem atividade e as atividades consomem recursos. Portanto, analisa-se o comportamento dos custos por atividade fazendo relação dessas atividades com o consumo de recursos (BONACIM; ARAUJO, 2010).

As três abordagens de custeio: absorção, direto e ABC, podem ser adotados simultaneamente de forma harmoniosa, visto que não são excludentes entre si e possuem um conjunto de informações específicas às funções de controle e planejamento das atividades de uma organização, inclusive em uma instituição de saúde (BONACIM; ARAUJO, 2010).

Os hospitais funcionaram por décadas com gestores que não tinham grande preocupação com a gestão de custos e, ainda hoje, existem problemas nas tentativas de mensuração e controle. Essas organizações são muito complexas e vários fatores são responsáveis pela dificuldade no uso de instrumentos de gestão, como os sistemas de custeio: possuem historicamente vínculo social e religioso, são regidas por aspectos legais e políticos que obrigam o atendimento aos pacientes, o que não existe em outras organizações, os cargos de gestão são muitas vezes exercidos por profissionais sem preparo técnico e a falta de concorrência não cria necessidade de mensurar os custos com finalidade gerencial (JERICÓ; CASTILLO, 2010).

Atualmente, entretanto, já pode-se observar diversos avanços da gestão e incorporação de novas ferramentas no setor da saúde. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, utiliza-se o sistema de custeio por absorção adaptado para a realidade da instituição e no presente estudo fez-se uma análise econômica do emprego do selante de fibrina na ressecção

duodenopancreática, por meio dessa metodologia.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo é avaliar a influência do emprego do selante de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal, após duodenopancreatectomia, na incidência da fístula pancreática e suas complicações e nos custos hospitalares.

3. PACIENTES E MÉTODO

3. PACIENTES E MÉTODO

3.1. PACIENTES

O presente estudo foi realizado a partir da análise de prontuários de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia (com ou sem preservação pilórica), tratados consecutivamente, de maio de 2007 até abril de 2012, independente da doença que motivou o procedimento. As operações foram realizadas no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Unidades Campus e de Emergência), com a participação da mesma equipe de cirurgiões em todos os procedimentos.

3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de série histórica retrospectiva realizada mediante avaliação dos prontuários médicos, dividindo-os em dois grupos:

- pacientes submetidos a duodenopancreatectomia sem aplicação do selante de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal (GSS).
- pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com aplicação do selante de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal (GCS).

3.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Processo HCRP nº 723.520) no dia 21/07/2014.

3.4. MÉTODO

3.4.1. Coleta de dados

As informações para o estudo foram obtidas dos prontuários, mediante pesquisa no arquivo de prontuários médicos ativo, semi-ativo e de óbitos, do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, além de informações retiradas do sistema

de informação do Hospital, com o preenchimento de roteiro próprio, contendo informações sobre características epidemiológicas, clínicas, morfológicas, avaliação pré-operatória, cuidados per-operatórios, técnica cirúrgica, resultados anatomopatológicos e complicações pós operatórias (Apêndice I).

3.4.2. Técnica cirúrgica

A duodenopancreatectomia foi realizada mediante acesso subcostal bilateral amplo com ressecção da cabeça pancreática, duodeno, antro gástrico (nos casos sem preservação pilórica), via biliar principal distal e vesícula biliar.

Foram realizadas três anastomoses em alça única: anastomose pancreato-jejunal realizada em dois planos: cápsula pancreática e serosa jejunal com pontos separados de Mersilene 2-0, e ducto pancreático com mucosa jejunal por meio de pontos separados de Prolene 5-0, colocando-se prótese plástica interna trans-anastomótica, com exceção de um caso em cada grupo onde foi realizada a telescopagem do coto pancreático em alça jejunal em função da não identificação do ducto pancreático principal. Nessa circunstância, invaginou-se o coto livre pancreático no interior da luz jejunal e fixou-o com pontos de Mersilene 2-0 em dois planos entre a cápsula pancreática e a parede jejunal.

3.4.3. Selante de Fibrina

O emprego do selante de fibrina na anastomose pancreática foi realizado no período de maio de 2007 até abril de 2012 por conveniência. O volume foi aplicado sempre no fim do procedimento após remoção de líquidos ao redor da anastomose e variou de 1,5ml até 7ml (média de 3,55ml) As marcas empregadas, de acordo com a disponibilidade foram: Beriplast - CSL Behring - 85% dos casos - kit de 3ml e Tissucol - Baxter - 15% dos casos - kit de 0,5ml . O material foi utilizado, após a montagem dos elementos contidos na embalagem, aplicando-o em toda a anastomose pancreática em suas faces anterior e posterior de forma homogênea.

3.4.4. Fístula pancreática e complicações cirúrgicas

A fístula pancreática foi classificada segundo a definição elaborada pelo *International Study Group on Pancreatic Fistula* em A, B e C, conforme descrito na Tabela 1. A presença de fístula pancreática foi definida como qualquer drenagem de secreção cavitária além do 3º dia de pós operatório, com a amilase do líquido 3 vezes o valor superior da normalidade sérica.

As complicações pós operatórias foram catalogadas segundo a classificação de *Clavien* (DEOLIVEIRA et al, 2006; DINDO; DEMARTINES; CLAVIEN, 2004), conforme apresentada na Tabela 2.

3.4.5. Análise de custos

Para estudo do microcusteio dos procedimentos realizados no Bloco Cirúrgico, na Enfermaria do Serviço de Cirurgia e Endoscopia Digestiva ou Unidade de Terapia Intensiva, o Setor de Custos do HCFMRP-USP contabilizou o custo de internação hospitalar e dos exames laboratoriais e radiológicos durante a internação, pelo método de absorção com rateio simples de todas as despesas (pessoal, materiais, tecnologias, água, luz, telefone, dentre outros), exceto a despesa com medicamentos, que não foi incluída no custo da internação e, assim, tratada de forma separada. Nos custos com medicamentos, considerou-se o valor consumido durante a internação e para o custo da cirurgia, apenas o gasto com os materiais durante o procedimento, excetuando as despesas com pessoal, água, luz, dentre outros.

3.4.6. Estatística

Os grupos GCS e GSS foram comparados para as variáveis elencadas, mediante aplicação de teste não-paramétrico de Mann-Whitney, para variáveis quantitativas e teste exato de Fisher para variáveis nominais. O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram avaliados 62 prontuários de pacientes submetidos a duodenopancreatectomia (com ou sem preservação pilórica), para tratamento de neoplasias ampolares e periampolares, além de um caso de trauma, estabelecendo-se dois grupos: 31 pacientes que utilizaram o selante de fibrina no reforço da anastomose pancreática (Grupo CS) e 31 pacientes que não utilizaram o selante de fibrina no reforço da anastomose pancreática (Grupo SS).

Os resultados das variáveis epidemiológicas, clínicas, dos cuidados peri-operatórios, dentre outras, estão relacionados na Tabela 3. Há semelhança entre os grupos em todas as variáveis estudadas, o que configura homogeneidade entre os grupos.

Tabela 3. Características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, morfológicas e dos cuidados peri-operatórios dos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal, expressas em frequência, duração e valores médios.

	GSS (n=31)	GCS (n=31)	P
Idade (anos)	60,9	58	0,4775
Sexo Masculino	18 (58,1%)	14 (45,1%)	0,4462
Bilirrubina total (mg/dL)	17,48	12,43	0,1453
Bilirrubina direta (mg/dL)	11,47	8,86	0,2586
Fosfatase Alcalina (mg/dL)	1154,13	1275,8	0,7033
Gama glutamiltransferase (U/L)	537,9	456,83	0,5864
Albumina (g/dL)	3,83	3,53	0,094
Descompressão biliar pré-operatória	9 (29,03%)	5 (16,13%)	0,3627
Média de tempo (dias) drenagem até a cirurgia (mediana)	41,5	19	0,4312
Pâncreas mole e ducto <3mm	10 (32,26%)	9 (29%)	0,5096
Duração cirurgia (min)	479,84	494,84	0,4998
Fístula pancreática	9 (29%)	10 (32,2%)	1
Tempo de internação hospitalar (dias)	16,39	19,23	0,3336
tempo (dias) coleta amilase do dreno	5,4	5,67	0,7493
Média valor amilase dreno (mediana)	1184	8200	0,1419
Média tempo PO e diagnóstico de fístula	5,6	7	0,7912
Média débito dreno (ml)	545,4	417	0,1469
Duração fístula / tempo permanência dreno	19,4	22,56	0,3432
Antibioticoterapia pós operatória	21 (67,74%)	15 (48,39%)	0,1978
Positividade na cultura da bile	10/23 (43,47%)	14/26 (53,84%)	0,5709

Não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, dentre outras, além dos fatores de risco para fistula pancreática, tais como descompressão biliar pré operatória, níveis de albumina, tempo entre drenagem biliar pré-operatória e a cirurgia, consistência do pâncreas, diâmetro do ducto pancreático, duração da cirurgia e o uso de antibiótico a partir da indução anestésica. A incidência de fistula pancreática entre os grupos também foi semelhante.

Os resultados anatomopatológicos nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Achados anatomopatológicos nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreatico-jejunal

	GCS (31)	GSS (31)
Adenocarcinoma de pâncreas	12 (38,71%)	12 (38,71%)
Adenocarcinoma de papila	9 (29,03%)	12 (38,71%)
Adenocarcinoma de via biliar	3 (9,68%)	1 (3,23%)
Adenocarcinoma de duodeno	2 (6,45%)	1 (3,23%)
Neoplasia endócrina	2 (6,45%)	2 (6,45%)
Outros	3 (9,68%)	1 (3,23%)

Entre as variáveis financeiras estudadas não houve diferença significativa em relação ao custo da internação hospitalar pós operatória (\$8.387,29 / \$9455,08: $p=0,7212$), custo dos medicamentos utilizados no pós operatório até a alta hospitalar (\$1000,00 / \$1333,58 $p=0,3535$) e o custo dos exames laboratoriais e de imagem utilizados no pós operatório até a alta hospitalar (\$937,36 / \$1361,97: $p=0,1472$). Em relação ao custo do procedimento cirúrgico, verificou-se que o emprego do selante de fibrina (valor médio de R\$1.587,36), acarretou um incremento significativo nos custos do GCS (\$1.458,63 / \$3.287,50: $p<0,0001$). O custo total dos tratamentos, que representa a soma dos custos de todas os itens estudados (cirurgia, internação, medicamentos e exames), foi maior no GCS (\$11.783,29 / \$15.438,13: $p=0,0124$). Os valores estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Custos do tratamentos dos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreato-jejunal

	GSS (n=31)	GCS (n=31)	p
Custo da cirurgia (reais)	1.458,63	3.287,5 (1587,36*)	<0,0001
Custo da internação hospitalar (reais)	8.387,29	9.455,08	0,7212
Custo Medicamentos (reais)	1000	1.333,58	0,3535
Custo Exames (reais)	937,36	1.361,97	0,1472
Custo total (reais)	11.783,29	15.438,13	0,0124

*Custo do selante de fibrina (\$ reais) em média

As classificações de fístula pancreática e complicações de cirurgia pancreática (Classificação de Clavien) estão relacionadas na Tabela 6. Há predomínio de fístulas graduadas como tipo B e C, no entanto, não houve diferença entre os grupos. Ocorreram 2 óbitos precoces no GCS e 1 óbito no GSS.

Tabela 6. Classificação fístula pancreática e das complicações de cirurgia pancreática aplicada aos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante (GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreato-jejunal

		GCS (n=31)	GSS (n=31)	p
Classificação de complicações de cirurgia pancreática (Clavien score)	I	15 (48%)	17 (55%)	0,7997
	II	12 (38%)	11 (35%)	1
	IIIa	2 (7%)	1 (3,3%)	1
	IIIb	0	1 (3,3%)	1
	Iva	0	0	
	Ivb	0	0	
	V	2 (7%)	1 (3,3%)	1
Classificação de fístula pancreática		GCS (n=10)	GSS (n=9)	p
	A	1 (10%)	3 (33,3%)	0,3034
	B	3 (30%)	3 (33,3%)	1
	C	6 (60%)	3 (33,3%)	0,3698

Os fatores de risco possíveis para aumento da incidência de fístula pancreática pós operatória (Tabela 7) foi estudados nos dois grupos e não houve diferença significativa.

Tabela 7. Análise de fatores de risco para fístula pancreática nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com (GCS) e sem selante(GSS) de fibrina no reforço da anastomose pancreato-jejunal

	GSS	GCS	p
Fístula pancreática com cultura da bile positiva	2/10 (20%)	6/14 (42,9%)	0,3875
Fístula pancreática com cultura da bile negativa	6/13 (46,2%)	2/12 (16,7%)	0,2016
Pâncreas mole com fístula	5/16 (31%)	9/18 (50%)	0,3151
Pâncreas duro com fístula	4/15 (26,6%)	1/13 (7,7%)	0,3217
Ducto <3mm com fístula	3/13 (23%)	4/13 (30,7%)	1
Ducto >3mm com fístula	6/18 (33,3%)	6/18 (33,3%)	1
Descompressão biliar pré operatória com fístula	3/9 (33,3%)	2/5 (40%)	1
Sem descompressão biliar pré operatória com fístula	6/22 (27,3%)	8/26 (30,8%)	1
Antibioticoprofilaxia com fístula	3/10 (33,3%)	3/16 (18,2%)	0,6443
Antibioticoterapia com fístula	6/21 (28,6%)	7/15 (46,6%)	0,3101

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os esforços para reduzir a morbidez e a mortalidade após ressecção duodenopancreática se acentuaram nos últimos 30 anos, nos países do hemisfério norte (POON et al, 2002, PRATT, et al, 2007) e, também, no nosso meio, com adoção de estratégias para ordenar o acesso dos pacientes em tempo oportuno aos serviços de referência (SANTOS et al, 2003; LOPES, SANTOS, SCARPELINI, 2007; SANTOS et al, 2008; FERREIRA et al, 2010; SANTOS et al, 2012), organizar equipes e serviços hospitalares (SANTOS et al, 1999) e implementar medidas peri-operatórias para minimizar efeitos adversos da infecção, da desnutrição e dos distúrbios da coagulação (SANTOS et al, 2005; QIU et al, 2011), bem como de sequelas nutricionais tardias (MUNIZ et al, 2014).

A incidência de fístula pancreática após duodenopancreatectomia cefálica é a complicação que está fortemente associada a morbidez e mortalidade e varia de 5% e 35% (GANS et al 2012, GURUSAMY et al, 2012). Várias estratégias têm sido propostas para evitar a formação de fístula pancreática, incluindo a administração peri-operatória de análogos de somatostatina (GANS et al 2012, GURUSAMY et al, 2012) e a substituição da pancreaticojejunostomia pela pancreaticogastrostomia (MCKAY et al, 2006), dentre outras.

A aplicação tópica de fibrina com o objetivo de melhorar a hemostasia local e, conseqüentemente, a cicatrização foi relatada há mais de um século (BERGEL, 1909) e, em tese, poderia reduzir a incidência de fístula pancreática após duodenopancreatectomia cefálica e, assim, mitigar as complicações graves decorrentes desse evento: abscesso intra-abdominal, hemorragia intra-abdominal e sepse.

Embora existam várias fórmulas, com variações em sua composição, todos os selantes de fibrina compartilham a característica comum de combinar fibrinogênio e trombina, a fim de imitar o passo final fisiológico da hemostasia (SPOTNITZ, 2010).

Há vasta literatura sobre o emprego do selante de fibrina em diversos sítios cirúrgicos: ortopédico (LEVY et al, 1999), cardíaco (LOWE et al, 2007), hepático (DE BOER et al, 2012; FIGUERAS et al, 2007), mas o seu uso em cirurgias pancreáticas ainda é controverso e com literatura escassa, o que motivou a análise

da série com 62 pacientes consecutivos submetidos a ressecção duodenopancreática realizada nesse estudo.

Há uma série de estudos também retrospectivos e não randomizados que avaliam o papel de selantes de fibrina na diminuição da incidência de fístula pancreática (CHIRLETTI et al, 2009, SATOI et al 2011). No entanto, considerando o alto custo do selante de fibrina, há necessidade de obtenção de evidências dos seus efeitos para sustentar sua utilização na prática clínica diária.

A única revisão sistemática com metanálise acerca do emprego do selante de fibrina em ressecção pancreática é recente (ORCI et al, 2014) e analisou apenas 7 trabalhos randomizados. Essa metanálise incluiu 897 pacientes submetidos a cirurgias pancreáticas (duodenopancreatectomias e pancreatectomias corpo-caudal ou esquerda) e concluiu que o selante de fibrina não influenciou na incidência de fístula pancreática pós operatória e seus impactos na incidência de infecções de feridas, reintervenção cirúrgica, duração de internação hospitalar e mortalidade, mas houve uma tendência de redução na hemorragia pós-operatória (OR = 0,43 (IC 95%: 0,18-1,0), p = 0,05) e de coleções intra-abdominal (OR = 0,52 (IC 95%: 0,25-1,06), p = 0,073) nos doentes que receberam selante de fibrina.

O presente estudo tem como limitantes a avaliação retrospectiva e o emprego do selante de fibrina por conveniência. Todavia, as características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas e fatores de risco para fístula pancreática foram equivalentes nos GCS e GSS. Adicionalmente, a reconstrução pancreatojejunal, o diagnóstico da fístula e suas complicações e a forma de aplicação do selante de fibrina foi padronizada e não se administrou análogos da somatostatina para profilaxia das consequências da fístula nos dois grupos avaliados. Deve ser destacado que, dentre os sete estudos prospectivos selecionados para a metanálise, o conceito para o diagnóstico da fístula e das complicações não foi padronizado, assim como a aplicação do selante de fibrina e a utilização profilática de análogos da somatostatina, o que reforça a presença de vieses na maioria dos estudos já divulgados.

A utilização de outros adesivos teciduais em cirurgia pancreática é ainda mais escassa. A aplicação tópica de cola sintética com base cianoacrilica na anastomose pancreato-jejunal em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia, foi testada em apenas um trabalho (BARAKAT; OZAKI; WOOD, 2012), que registrou diminuição significativa de fístula pancreática e suas

complicações, além de menor tempo de internação hospitalar e menores taxas de readmissão e reoperação.

Desta forma, ainda não há respaldo científico, em que pese as limitações do número e da qualidade dos estudos, para a adoção sistemática do emprego do selante de fibrina nas cirurgias pancreáticas, com o objetivo de reduzir a incidência de fístula, suas complicações e os seus desdobramentos para a equipe cirúrgica, para o paciente e para os sistemas de saúde, assistência social e previdenciário, o que foi reforçado com os achados do presente estudo.

O selante de fibrina é um produto de elevado custo, que conta com o apelo da indústria farmacêutica para a sua incorporação, mas aumentou em cerca de 40% as despesas com o tratamento como foi demonstrado nesse estudo, também sem comprovação de benefício adicional nos indicadores de morbidez pós operatória e de assistência hospitalar .

Nesse contexto, fica patente a necessidade de novos estudos em função da heterogeneidade de delineamentos e procedimentos registradas nos estudos avaliados e, também, no presente estudo, como a não adoção da prospecção com emprego por conveniência do selante de fibrina, bem como da falta de padronização da quantidade de selante de fibrina aplicada, dentre outras variáveis de difícil controle.

Os achados histopatológicos do produtos da ressecção duodenopancreática também foram semelhantes entre os grupos estudados, com frequências condizentes com a literatura e predomínio do adenocarcinoma de cabeça pancreática (PANCREATRIC SECTION, 2005). A incidência de fístula pancreática, cerca de um terço dos casos, também foi equivalente entre os grupos, e muito semelhante aos registrados na literatura (FUKS et al, 2009), indicando que a aplicação do selante como procedimento diferencial não produziu o resultado esperado e referidos pelos seus fabricantes (BERIPLAST®; TISSUCOL®).

O emprego do selante de fibrina não reduziu a incidência de fístula pancreática e não alterou a sua gravidade, visto que não houve diferença entre os grupos, em relação a classificação de fístula pancreática (A,B,C) segundo o *International Study Group on Pancreatic Fistula classification*. O que se observou foi um predomínio das fístulas mais graves (B,C) em relação ao tipo A, diferentemente do que está relatado na literatura, onde a fístula sem repercussão clínica, que não

interfere na evolução pós operatória habitual (tipo A) predomina em relação às formas mais graves (MARTIN; AU, 2013).

A aplicação da classificação de *Clavien* para complicações pós operatórias de cirurgias pancreáticas, revelou também semelhança entre os grupos, com baixa incidência de complicações mais graves (acima de III), condizente com a literatura (MARTIN; AU, 2013), e taxa de mortalidade muito próxima a encontrada nos principais centros de referência em cirurgia de ressecção pancreática (entre 3-7%) (PANCREATIC SECTION, 2005), sem diferença significativa entre os grupos.

Na análise univariada dos possíveis fatores de risco para fístula pancreática (SHRIKHANDE; D'SOUZA, 2008), também não houve diferença entre os grupos. Além disso, o emprego do selante de fibrina não se mostrou vantajoso, nos pacientes com risco aumentado para fístula pancreática. Por outro lado, nos pacientes com cultura da bile positiva, colhida no intra-operatório, e que receberam o selante de fibrina, houve maior incidência de fístula pancreática (42,9%), em relação aqueles com a cultura negativa (20%), mas sem diferença significativa. Embora não haja registro de efeitos adversos locais com o selante de fibrina, poderia ser especulado possíveis alterações das condições locais, como alterações na migração celular e facilitação da proliferação bacteriana com eventual influência na incidência e na resolução da fístula pancreática.

O emprego do selante de fibrina é um produto de elevado custo e frente aos resultados clínicos observados justifica-se o conhecimento do impacto econômico da adoção dessa estratégia. Os custos da internação hospitalar, dos medicamentos utilizados durante o pós operatório e dos exames laboratoriais e de imagem realizados no período pós operatório foram equivalentes na comparação dos grupos GCS e GSS. Todavia, os custos dos itens empregados durante o procedimento cirúrgico, foi, em média, mais que o dobro no grupo que empregou o selante de fibrina (R\$1458,63/R\$3.287,50; $p < 0,0001$), pois o produto custou R\$ 1587,36, em média, chegando em alguns casos, a compor quase 50% do custo total de material utilizado na cirurgia.

Assim, na comparação dos custos totais entre os grupos estudados (internação hospitalar, medicamentos, exames, cirurgia), o GCS é significativamente mais custoso que o GSS apenas, em função, da aplicação do selante de fibrina.

Nese contexto, o presente estudo motivou nova avaliação em nosso meio, com o início de estudo prospectivo e randomizado com a utilização da cola sintética com base cianoacrílica, aplicada topicamente na anastomose pancreato-jejunal, em pacientes submetidos a ressecção duodenopancreática, com o objetivo de avaliar a influência na incidência de fístula pancreática e suas complicações.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nas condições empregadas nesse estudo permitem concluir que a aplicação do selante de fibrina, no reforço da anastomose pancreatico-jejunal, em pacientes submetidos a duodenopancreatectomia, não reduz a morbidade cirúrgica e sua gravidade e ainda aumenta os custos do tratamento.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

BARAKAT, O.; OZAKI, C. F.; WOOD, R. P. Topically applied 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond) for prevention of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. **J Gastrointest Surg**, v. 16, n. 8, p. 1499-507, Aug 2012. ISSN 1873-4626. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580842>>.

BARNETT, S. P. et al. Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy. **Am Surg**, v. 70, n. 3, p. 222-6; discussion 227, Mar 2004. ISSN 0003-1348. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15055845>>.

BASSI, C. et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. **Surgery**, v. 138, n. 1, p. 8-13, Jul 2005. ISSN 0039-6060. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003309>>.

_____. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. **Surgery**, v. 134, n. 5, p. 766-71, Nov 2003. ISSN 0039-6060. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354>>.

BESSERMANN, M. Cyanoacrylate spray in the treatment of prolonged oral bleeding. **Int J Oral Surg**, v. 6, n. 4, p. 233-40, Aug 1977. ISSN 0300-9785. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/410747>>.

BHASKAR, S. N. et al. Free mucosal grafts in miniature swine and man. **J Periodontol**, v. 42, n. 6, p. 322-30, Jun 1971. ISSN 0022-3492. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5282572>>.

BHASKAR, S. N.; FRISCH, J. Use of cyanoacrylate adhesives in dentistry. **J Am Dent Assoc**, v. 77, n. 4, p. 831-7, Oct 1968. ISSN 0002-8177. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5302456>>.

BHASKAR, S. N. et al. Oral surgery--oral pathology conference No. 18, Walter Reed Army Medical Center. Application of a new chemical adhesive in periodontic and oral surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 22, n. 4, p. 526-35, Oct 1966. ISSN 0030-4220. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5330649>>.

BERGEL, S. Uber wirkungen des fibrins. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 35, p. 633-665, 1909.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

BONACIM, C.A.G. e ARAÚJO, A.M.P. Gestão de custos aplicada a hospitais universitários públicos: a experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. **RAP** — Rio de Janeiro 44(4):903-31, jul./ago. 2010.

BRAASCH, J. W. Pancreaticoduodenal resection. **Curr Probl Surg**, v. 25, n. 5, p. 321-63, May 1988. ISSN 0011-3840. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3391042>>.

BÜCHLER, M. et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. **Am J Surg**, v. 163, n. 1, p. 125-30; discussion 130-1, Jan 1992. ISSN 0002-9610. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1733360>>.

CAMERON, J. L. et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. **Ann Surg**, v. 217, n. 5, p. 430-5; discussion 435-8, May 1993. ISSN 0003-4932. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098202>>.

CARLESS, P. A.; HENRY, D. A. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. **Br J Surg**, v. 93, n. 7, p. 810-9, Jul 2006. ISSN 0007-1323. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775816>>.

CHIRLETTI, P. et al. Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. **J Gastrointest Surg**, v. 13, n. 7, p. 1396-8; author reply 1399-400, Jul 2009. ISSN 1873-4626. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381733>>.

DE BOER, M. T. et al. Role of fibrin sealants in liver surgery. **Dig Surg**, v. 29, n. 1, p. 54-61, 2012. ISSN 1421-9883. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441621>>.

DEOLIVEIRA, M. L. et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **Ann Surg**, v. 244, n. 6, p. 931-7; discussion 937-9, Dec 2006. ISSN 0003-4932. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17122618>>.

DHIMAN, R. K. et al. Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate. **J Clin Gastroenterol**, v. 35, n. 3, p. 222-7, Sep 2002. ISSN 0192-0790. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192197>>.

DINDO, D.; DEMARTINES, N.; CLAVIEN, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. **Ann Surg**, v. 240, n. 2, p. 205-13, Aug 2004. ISSN 0003-4932. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542>>.

ESPOSITO, C. et al. Experience with the use of tissue adhesives in pediatric endoscopic surgery. **Surg Endosc**, v. 18, n. 2, p. 290-2, Feb 2004. ISSN 1432-2218. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691695> >.

FERNÁNDEZ-CRUZ, L. et al. [Complications after pancreaticoduodenectomy]. **Cir Esp**, v. 90, n. 4, p. 222-32, Apr 2012. ISSN 1578-147X. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036176> >.

FERREIRA, J. et al. The regulatory complex for healthcare from the perspective of its operational players. **Interface (Botucatu)**, v. 14, n. 33, p. 345-58, 2010.

FIGUERAS, J. et al. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified: results of a randomized study in 300 patients. **Ann Surg**, v. 245, n. 4, p. 536-42, Apr 2007. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414601> >.

FINK, A. S. et al. Long-term evaluation of pylorus preservation during pancreaticoduodenectomy. **World J Surg**, v. 12, n. 5, p. 663-70, Oct 1988. ISSN 0364-2313. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3245219> >.

FORREST, J. O. The use of cyanoacrylates in periodontal surgery. **J Periodontol**, v. 45, n. 4, p. 225-9, Apr 1974. ISSN 0022-3492. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4594350> >.

FRISCH, J.; BHASKAR, S. N. Free mucosal graft with tissue adhesives: report of 17 cases. **J Periodontol**, v. 39, n. 4, p. 190-5, Jul 1968. ISSN 0022-3492. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5242102> >.

FUKS, D. et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. **Am J Surg**, v. 197, n. 6, p. 702-9, Jun 2009. ISSN 1879-1883. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778804> >.

GALIL, K. A.; SCHOFIELD, I. D.; WRIGHT, G. Z. Effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl blue) on the healing of skin wounds. **J Can Dent Assoc**, v. 50, n. 7, p. 565-9, Jul 1984. ISSN 0709-8936. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6380680> >.

GIKA, M. et al. The short-term efficacy of fibrin glue combined with absorptive sheet material in visceral pleural defect repair. **Interact Cardiovasc Thorac Surg**, v. 6, n. 1, p. 12-5, Feb 2007. ISSN 1569-9285. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17669757> >.

HALSTED, W. Contributions to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. **Boston Med Surg J**, v. 141, p. 645-654, 1899.

HONG, Y. M.; LOUGHLIN, K. R. The use of hemostatic agents and sealants in urology. **J Urol**, v. 176, n. 6 Pt 1, p. 2367-74, Dec 2006. ISSN 0022-5347. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085103> >.

INVESTIGATORS, N.-B. T. N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multi-center trial. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, n. 5, p. 748-55, May 2002. ISSN 0195-6108. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006271> >.

ITRIA, A. et al. A importância dos métodos de custeio e valoração nas avaliações econômicas em saúde: repercussões sobre os resultados de avaliação da vacina anti-meningocócica C. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 22 [2]: 641-658, 2012.

JERICÓ, M. C.; CASTILLO, V. Gerenciamento de custos: aplicação do método de custeio baseado em atividades em centro de material esterilizado. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 44, n.3 p.745-752, 2010.

KAMER, F. M.; JOSEPH, J. H. Histoacryl. Its use in aesthetic facial plastic surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 115, n. 2, p. 193-7, Feb 1989. ISSN 0886-4470. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2643974> >.

KAUSCH, W. Das carcinoma der papilla duodeni und seine radikale entfeinung. **Beitr Z Clin Chir**, v. 78, p. 439-486, 1912.

KAWAI, M. et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. **Ann Surg**, v. 244, n. 1, p. 1-7, Jul 2006. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794381> >.

KRAM, H. B. et al. Fibrin glue sealing of pancreatic injuries, resections, and anastomoses. **Am J Surg**, v. 161, n. 4, p. 479-81; discussion 482, Apr 1991. ISSN 0002-9610. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035768> >.

KUBOTA, M.; OKUYAMA, N.; HIRAYAMA, Y. A new method to close an intestinal wall defect using fibrin glue and polyglycolic acid felt sealant. **J Pediatr Surg**, v. 42, n. 7, p. 1225-30, Jul 2007. ISSN 1531-5037. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618885> >.

LEVY, O. et al. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. **J Bone Joint Surg Am**, v. 81, n. 11, p. 1580-8, Nov 1999. ISSN 0021-9355. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565650> >.

LILLEMOR, K. D. et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. **J Gastrointest Surg**, v. 8, n. 7, p. 766-72; discussion 772-4, Nov 2004. ISSN 1091-255X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531229> >.

LOPES, S. L.; DOS SANTOS, J. S.; SCARPELINI, S. The implementation of the Medical Regulation Office and Mobile Emergency Attendance System and its impact on the gravity profile of non-traumatic afflictions treated in a University Hospital: a research study. **BMC Health Serv Res**, v. 7, p. 173, 2007. ISSN 1472-6963. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17958885> >.

LOWE, J. et al. Evaluation of the topical hemostatic efficacy and safety of TISSEEL VH S/D fibrin sealant compared with currently licensed TISSEEL VH in patients undergoing cardiac surgery: a phase 3, randomized, double-blind clinical study. **J Cardiovasc Surg (Torino)**, v. 48, n. 3, p. 323-31, Jun 2007. ISSN 0021-9509. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505437> >.

LOWY, A. M. et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. **Ann Surg**, v. 226, n. 5, p. 632-41, Nov 1997. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389397> >.

MARTIN, I.; AU, K. Does fibrin glue sealant decrease the rate of anastomotic leak after a pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. **HPB (Oxford)**, v. 15, n. 8, p. 561-6, Aug 2013. ISSN 1477-2574. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458447> >.

MARTINS, E. **Contabilidade de custos**. 9. ed. - São Paulo: Atlas, 2003.

MASSIMO CAPALDI et al. Trattamento del moncone pancreatico residuo con cianoacrilato dopo duodeno-cefalopancreasectomia. **Osp Ital Chir**, v. 12, n. 1, 2006.

MCLEOD, R. S. et al. Quality of life, nutritional status, and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. **Am J Surg**, v. 169, n. 1, p. 179-85, Jan 1995. ISSN 0002-9610. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817989> >.

MOGYOROS Y, Z.; SMITH, P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review, **CHE Research Paper 7**, The University of York, 2005.

MONTORSI, M. et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. **Surgery**, v. 117, n. 1, p. 26-31, Jan 1995. ISSN 0039-6060. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809832> >.

MUNIZ, C. K. et al. Nutritional status, fecal elastase-1, and ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test in the long-term after pancreaticoduodenectomy. **Pancreas**, v. 43, n. 3, p. 445-50, Apr 2014. ISSN 1536-4828. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622077> >.

MUTIGNANI, M. et al. External pancreatic fistulas resistant to conventional endoscopic therapy: endoscopic closure with N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran 2). **Endoscopy**, v. 36, n. 8, p. 738-42, Aug 2004. ISSN 0013-726X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15280984> >.

NAKAO, A. et al. Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. **Br J Surg**, v. 82, n. 3, p. 399-402, Mar 1995. ISSN 0007-1323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7796024> >.

NEUMANN , P. Costing and perspective in published cost-effectiveness analysis. **Med Care**, v.47, supl 7, p.S28-S32, 2009.

OCHIAI, T. et al. Application of polyethylene glycolic acid felt with fibrin sealant to prevent postoperative pancreatic fistula in pancreatic surgery. **J Gastrointest Surg**, v. 14, n. 5, p. 884-90, May 2010. ISSN 1873-4626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177808>.

OOSTEN BRINK, J.B.; KOO PMANS CHAP, M.A.; RUTTEN , F.F.H. Standardisation of Costs: **The Dutch Manual for Costing in Economic Evaluations, Pharmacoeconomics**, v.20, n.7, p.443-454, 2002.

ORCI, L. A. et al. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. **HPB (Oxford)**, v. 16, n. 1, p. 3-11, Jan 2014. ISSN 1477-2574. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461684> >.

PANCREATIC SECTION, B. I. S. O. G. et al. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. **Gut**, v. 54 Suppl 5, p. v1-16, Jun 2005. ISSN 0017-5749. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888770> >.

PEDERZOLI, P. et al. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. **Br J Surg**, v. 81, n. 2, p. 265-9, Feb 1994. ISSN 0007-1323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156354> >.

PETERSEN, B. et al. Tissue adhesives and fibrin glues. **Gastrointest Endosc**, v. 60, n. 3, p. 327-33, Sep 2004. ISSN 0016-5107. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15332018>>.

PITT, H. A. Curative treatment for pancreatic neoplasms. Standard resection. **Surg Clin North Am**, v. 75, n. 5, p. 891-904, Oct 1995. ISSN 0039-6109. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7660252> >.

POON, R. T. et al. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. **Ann Surg**, v. 246, n. 3, p. 425-33; discussion 433-5, Sep 2007. ISSN 0003-4932. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717446>>.

_____. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. **Am J Surg**, v. 183, n. 1, p. 42-52, Jan 2002. ISSN 0002-9610. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869701> >.

PRATT, W. B. et al. Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. **Ann Surg**, v. 245, n. 3, p. 443-51, Mar 2007. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435552> >.

QIU, Y. D. et al. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 3, p. 391-6, Jan 2011. ISSN 2219-2840. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253401> >.

QUINN, J. et al. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations. **JAMA**, v. 277, n. 19, p. 1527-30, May 1997. ISSN 0098-7484. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153366> >.

RIALL, T. S. et al. Trends and disparities in regionalization of pancreatic resection. **J Gastrointest Surg**, v. 11, n. 10, p. 1242-51; discussion 1251-2, Oct 2007. ISSN 1091-255X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694419> >.

ROCHA FILHO, F. S.; SILVA, M. G. C. Análise de custos com pessoal e produtividade de equipes do programa de saúde da família em Fortaleza, Ceará. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 14, n. 3, p.919-928, 2009.

RODER, J. D. et al. Pylorus-preserving versus standard pancreaticoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. **Br J Surg**, v. 79, n. 2, p. 152-5, Feb 1992. ISSN 0007-1323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1348201> >.

SANTOS, J. S. et al. Avaliação Institucional de Evolução de Morbidade e Mortalidade após Antroduodenopancreatectomia Cefálica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 26, p. 17-20, 1999.

_____. Avaliação do Modelo de Organização da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP, Adotado como Referência, as Políticas Nacionais de Atenção às Urgências e de Humanização. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, p. 498-515, 2003.

_____. Effect of preoperative endoscopic decompression on malignant biliary obstruction and postoperative infection. **Hepatogastroenterology**, v. 52, n. 61, p. 45-7, 2005 Jan-Feb 2005. ISSN 0172-6390. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782991> >.

_____. **Protocolo Clínico e de Regulação: Acesso a Rede de Saúde**. 1. Rio de Janeiro: 2012. 1311.

SATOI, S. et al. Reinforcement of pancreaticojejunostomy using polyglycolic acid mesh and fibrin glue sealant. **Pancreas**, v. 40, n. 1, p. 16-20, Jan 2011. ISSN 1536-4828. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966808> >.

SEEWALD, S. et al. Endoscopic treatment of biliary leakage with n-butyl-2 cyanoacrylate. **Gastrointest Endosc**, v. 56, n. 6, p. 916-9, Dec 2002. ISSN 0016-5107. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447313> >.

SEGEL, J.E. Cost-of-Illness Studies - A Primer. **RTI International e RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics**. p.1-39, 2009.

SERGIO ALFIERI et al. Occlusione del dotto pancreatico dopo duodeno-cefalopancreasectomia. **Osp Ital Chir**, v. 12, n. 1, 2006.

SHARP, K. W. et al. Pancreatoduodenectomy with pyloric preservation for carcinoma of the pancreas: a cautionary note. **Surgery**, v. 105, n. 5, p. 645-53, May 1989. ISSN 0039-6060. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2650006> >.

SHRIKHANDE, S. V.; D'SOUZA, M. A. Pancreatic fistula after pancreatectomy: evolving definitions, preventive strategies and modern management. **World J Gastroenterol**, v. 14, n. 38, p. 5789-96, Oct 2008. ISSN 1007-9327. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855976> >.

SPOTNITZ, W. D. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. **World J Surg**, v. 34, n. 4, p. 632-4, Apr 2010. ISSN 1432-2323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820991> >.

STRASBERG, S. M.; MCNEVIN, M. S. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas. **J Am Coll Surg**, v. 187, n. 6, p. 591-6, Dec 1998. ISSN 1072-7515. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849731> >.

SUC, B. et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. **Ann Surg**, v. 237, n. 1, p. 57-65, Jan 2003. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496531> >.

TANI, M. et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective, randomized, controlled trial. **Ann Surg**, v. 243, n. 3, p. 316-20, Mar 2006. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495694> >.

TASHIRO, S. et al. New technique for pancreaticojejunostomy using a biological adhesive. **Br J Surg**, v. 74, n. 5, p. 392-4, May 1987. ISSN 0007-1323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594133> >.

UEMURA, K. et al. Combination of polyglycolic acid felt and fibrin glue for prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. **Hepatogastroenterology**, v. 56, n. 94-95, p. 1538-41, 2009 Sep-Oct 2009. ISSN 0172-6390. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950825> >.

WADA, K.; TRAVERSO, L. W. Pancreatic anastomotic leak after the Whipple procedure is reduced using the surgical microscope. **Surgery**, v. 139, n. 6, p. 735-42, Jun 2006. ISSN 0039-6060. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782427> >.

WATANAPA, P.; WILLIAMSON, R. C. Resection of the pancreatic head with or without gastrectomy. **World J Surg**, v. 19, n. 3, p. 403-9, 1995 May-Jun 1995. ISSN 0364-2313. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7638997> >.

WENTE, M. N. et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. **Am J Surg**, v. 193, n. 2, p. 171-83, Feb 2007. ISSN 1879-1883. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236843> >.

WHIPPLE, A. O. A reminiscence: pancreaticoduodenectomy. **Rev Surg**, v. 20, p. 221-5, 1963 Jul-Aug 1963. ISSN 0034-6780. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14000261> >.

WHIPPLE, A. O.; PARSONS, W. B.; MULLINS, C. R. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. **Ann Surg**, v. 102, n. 4, p. 763-79, Oct 1935. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17856666> >.

WILLIAMSON, R. C. et al. Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. **Surgery**, v. 114, n. 1, p. 82-6, Jul 1993. ISSN 0039-6060. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102817> >.

WINTER, J. M. et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. **J Gastrointest Surg**, v. 10, n. 9, p. 1199-210; discussion 1210-1, Nov 2006. ISSN 1091-255X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114007> >.

_____. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. **J Gastrointest Surg**, v. 10, n. 9, p. 1280-90; discussion 1290, Nov 2006. ISSN 1091-255X. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114014> >.

WONG, J. U. et al. Comparing chronic pain between fibrin sealant and suture fixation for bilayer polypropylene mesh inguinal hernioplasty: a randomized clinical trial. **Am J Surg**, v. 202, n. 1, p. 34-8, Jul 2011. ISSN 1879-1883. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601822> >.

YANG, Y. M. et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 16, p. 2456-61, Apr 2005. ISSN 1007-9327. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832417> >.

YEO, C. J. et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. **Ann Surg**, v. 232, n. 3, p. 419-29, Sep 2000. ISSN 0003-4932. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973392> >.

ZERBI, A. et al. Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy. **Br J Surg**, v. 82, n. 7, p. 975-9, Jul 1995. ISSN 0007-1323. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7648124> >.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Roteiro para coleta de informações dos pacientes.

1. Identificação

Nome – iniciais

Registro HC FMRP-USP

2. Idade

3. Sexo

Masculino Feminino

4. Diagnóstico da doença (etiológico)

5. Resultados de exames séricos pré operatórios

Bilirrubina total

Bilirrubina direta

Fosfatase alcalina

Gama – GT

Albumina

6. Descompressão biliar pré operatória

Sim Não

Tempo/dias da realização do procedimento antes da cirurgia

7. Procedimento cirúrgico

Tipo: duodenopancreatectomia / gastroduodenopancreatectomia

Data

Duração / minutos

Anastomose pancreática (ducto-mucosa/telescopagem)

Utilização do selante de fibrina (sim/não)

Consistência do tecido pancreático (firme/mole)

Diâmetro do ducto pancreático (<3mm / >3mm)

8. Antibiótico

Profilático Terapêutico

9. Cultura da bile colhida no intra-operatório

Sim Não

Germe isolado

10. Complicações pós operatórias

Fístula pancreática (sim / não)

Fístula biliar (sim / não)

Fístula intestinal (sim / não)

Outros

11. Tratamento pós operatório não invasivo
 sim não
Qual? (Nutrição parenteral, octreotida, dieta enteral)
12. Tratamento pós operatório invasivo
 sim não
Qual? (endoscópico, radiológico, cirúrgico)
13. Tempo de internação hospitalar / dias
14. Classificação de complicações de cirurgia pancreática (Clavien)
15. Fístula pancreática
Débito dreno cavitário (ml)
Valor amilase dreno
Média do dia de pós operatório da colheita da amilase do dreno
Tempo de fístula pancreática / permanência do dreno (dias)
Classificação de fístula pancreática (A/B/C)
16. Custos hospitalares (R\$)
Custo procedimento cirúrgico (materiais utilizados)
Custo exames laboratoriais pós operatórios
Custo exames radiológicos pós operatórios
Custo medicamentos pós operatórios
Custo total
17. Óbito
 sim não
Tempo entre cirurgia e óbito (meses)