

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
Programa Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde

**Tratamento paliativo dos tumores ampulares e  
periampulares: Comparação de custo-efetividade entre  
a abordagem cirúrgica e endoscópica**

**2013****SUMÁRIO**

1. Lista de Siglas .....	3
2. Introdução .....	4
3. Revisão da literatura .....	15
4. Objetivos .....	28
5. Métodos .....	30
6. Investigadores responsáveis .....	34
7. Cronograma de execução .....	35
8. Referências bibliográficas .....	36
9. Anexos .....	44

## 1. LISTA DE SIGLAS

TPA – Tumores peri-ampulares

CP – Câncer de pâncreas

AMS – Artéria Mesentérica Superior

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

EUS – Ultrassonografia endoscópica

CA – Antígenos carboidratos

CEA – Antígeno Carcinoembrionário

US – Ultrassonografia

CT – Tomografia Computadorizada

PET – Tomografia por emissão de pósitrons

FDG – F-2 fluoro-2-desoxi-D-glucose

AJCC – *“American Joint Committee on Cancer”*

GEM – Gencitabina

5-FU – 5-Fluorouracil

CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

HC FMRP USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

SUS – Sistema Único de Saúde

ASA – Sociedade Americana de Anestesiologia

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

## 2. INTRODUÇÃO

Os tumores ampulares e peri-ampulares (TAPA) compreendem o tumor da cabeça pancreática, o colangiocarcinoma (porção intra-pancreática do colédoco), o tumor da ampola de Vater e o adenocarcinoma duodenal e geralmente são diagnosticados tardiamente e apresentam mau prognóstico<sup>1</sup>.

O tipo histológico mais frequente é o câncer de pâncreas (CP) que, na maioria das vezes, tem origem nas células ductais, as quais correspondem a mais de 80% das neoplasias pancreáticas<sup>5</sup>. Nesses casos, a maioria (90%) é esporádica e os demais podem estar associados a condições genéticas (relacionadas entre 5 e 10% dos CP), como a pancreatite hereditária, síndrome de Peutz-Jeghers, o melanoma de origem familiar, os tumores de mama ou de ovário e a síndrome de Lynch<sup>2,3</sup>.

Aproximadamente 75-78% dos CP são localizados na região de cabeça e cervice, enquanto que 15-20% acometem o corpo e 5-10% a cauda pancreática<sup>2,4</sup>.

O CP representa a sétima causa mais frequente de cânceres na Europa e a quarta nos Estados Unidos<sup>6</sup>. No Brasil é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por essa doença<sup>7</sup>. É a oitava causa mais frequentede mortalidade por câncer no mundo<sup>8</sup>.

Os homens são mais acometidos que as mulheres, com incidência 30% superior a elas. Com relação à raça, tem-se que os afro-americanos são 50% mais afetados que os brancos e os outros grupos. A incidência é quatro vezes maior entre aqueles com mais de 70 anos quando comparada com menores que 50 anos de idade<sup>2,6,8</sup>.

As condições de risco associadas à ocorrência do CP são diversas (tabela 1). Uma metanálise de 82 estudos que envolveu quatro continentes revelou que o tabagismo eleva em 75% o risco de desenvolver CP. As pessoas que fumam apresentam risco 80% maior do que aqueles não o fazem<sup>9,10</sup>.

Os pacientes com diabetes melito tipo II também apresentam risco aumentado, além de a doença poder ser a manifestação inicial do tumor em 1% dos casos. Não há evidências de que a investigação para CP em todos os casos de diagnóstico recente do início do quadro de diabetes represente uma redução na mortalidade ou mesmo o seu diagnóstico precoce <sup>8, 11, 12</sup>.

O consumo de álcool, como fator de risco, ainda é controverso e os estudos ainda são inconclusivos <sup>4, 10</sup>. A maioria das pesquisas, entretanto, demonstram uma associação positiva entre CP e história prévia de pancreatite, muitas vezes desencadeada pelo etilismo, para ambos os sexos e independente do fator causal e do tipo (aguda ou crônica) <sup>8, 13, 14</sup>.

Mais de 80% dos CP de células ductais apresentam mutações do gene KRAS e aproximadamente 50% apresentam mutações do gene supressor tumoral p53 <sup>2</sup>. Acredita-se ainda que a predisposição genética esteja presente entre 7 a 10% de todos os casos, com alterações dos genes BRCA2, p16/CD-KN2A, STK11, k-ras e p53. <sup>4, 14</sup> A associação familiar ainda não é bem estabelecida, porém a maioria dos autores consideram-na para os casos em que ao menos dois parentes de primeiro grau são afetados pelo CP, na ausência de outras predisposições <sup>15</sup>.

Tabela 1. Fatores de risco, mais prevalentes, para o câncer de pâncreas.

Tabagismo	Diabetes melito
Alcoolismo	Pancreatite
Genética	História familiar

No momento do diagnóstico, 20% dos CP são de doença ainda localizada, 27% já são localmente avançados e em 53% dos casos há metástases a distância. Nesses casos, as taxas de sobrevida são, respectivamente, de 24,1%, 9% e 2%, segundo o “*National Cancer Institute – Surveillance Epidemiology and End Results*” <sup>16</sup>. Para aqueles pacientes que serão submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa, a sobrevida média é de 18,3 meses. Já a taxa

de sobrevida global em cinco anos varia de 0,4 a 4%, a menor entre todos os tipos de cânceres <sup>17, 18, 19</sup>.

O retardo no diagnóstico pode representar uma piora para prognóstico da doença. Geralmente esse atraso ocorre devido ao fato de serem poucos os sintomas precoces e porque mesmo os sintomas tardios não são característicos e específicos.

Os sintomas geralmente incluem mal estar geral, flatulência, diarreia, vômitos e constipação intestinal. A prevalência varia de acordo com o sítio e extensão do tumor. A apresentação clínica mais frequente para os TPA com diagnóstico precoce é de síndrome colestática indolor. Já naqueles em estágio mais avançado podem ocorrer dor abdominal ou lombar, perda ponderal, hiporexia e náuseas <sup>2, 5</sup>.

A dor abdominal é o sintoma tardio mais frequente, acomete 80% dos pacientes e primariamente indica invasão do plexo celíaco ou da Artéria Mesentérica Superior (AMS). A irradiação da dor para o dorso pode acometer 25% dos pacientes e indica envolvimento retro-peritoneal, com possibilidade de invasão do plexo nervoso esplâncnico <sup>18</sup>. Em alguns casos, principalmente entre os pacientes idosos, acima da sexta década de vida, pode ocorrer o diagnóstico de diabete, geralmente após dois anos de evolução da doença <sup>11, 12</sup>. Também podem ocorrer sintomas secundários à obstrução digestiva, como plenitude epigástrica, náuseas, vômitos precoces ou mesmo sangramento digestivo alto.

Alguns sinais são importantes para o diagnóstico e o estadiamento. Muitas vezes indicam doença avançada e irressecável, como massa em andar superior do abdome, icterícia, hepatomegalia, vesícula biliar palpável e indolor (sinal de Courvoisier), esplenomegalia, linfonodos peri-umbilicais (linfonodo Irmã Maria José), linfonodos supra claviculares à direita (sinal de Virchow), ascite e tromboflebite <sup>18</sup>.

Atualmente não há métodos eficientes de rastreamento que podem ser recomendados à população de risco. Para aqueles casos suspeitos, pode-se iniciar a investigação diagnóstica, além da história clínica, pela realização de ultrassonografia (US) abdominal. Para as avaliações posteriores, há a análise de marcadores tumorais, exames anatomopatológico e de imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia endoscópica (EUS).

Antígenos carbo-hidratos (CA) são utilizados como marcadores para alguns tipos de cânceres. Sabe-se que o CA 19.9 é considerado como o marcador tumoral padrão para o CP, além de fornecer correlação útil para diagnóstico e prognóstico, com sensibilidade que varia de 70 a 90% e especificidade entre 43 e 91%<sup>20</sup>. Para níveis pré-operatórios acima de 370U/mL observam-se piores taxas de sobrevivência<sup>4</sup>. Há a possibilidade de falso-positivos em casos de icterícia (mesmo quando causada por doença benigna), pancreatite e em outras malignidades do trato gastrointestinal, o que não é observado para os demais marcadores, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o CA 242.<sup>20</sup>

O CEA foi inicialmente detectado na secreção pancreática. Diversos estudos revelaram altos níveis no suco pancreático dos pacientes com CP. Tem sensibilidade de 45% e especificidade de 75%. Já o CA 242 também pode ser utilizado para diagnóstico e prognóstico, com sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 60% e 76%. Apesar disso, não é utilizado rotineiramente pelo fato de a maioria dos laboratórios não estarem equipados com recursos técnicos para essa análise<sup>4</sup>.

A US abdominal é atualmente o método de diagnóstico inicial mais utilizado para o CP. Sua sensibilidade varia entre 48 e 89%, enquanto que a especificidade fica entre 40 e 91%<sup>4</sup>. A sensibilidade varia muito com relação ao tamanho da lesão. Apenas 50% dos tumores menores que 1,0cm são detectados, enquanto que a sensibilidade chega a 96,8% para os tumores maiores que 3,0cm.<sup>90</sup> A US abdominal com “*doppler*” colorido pode ser utilizada para avaliar envolvimento tumoral em veia porta e veia mesentérica superior, com sensibilidade entre 50 e 94% e especificidade de 80 a 100%<sup>4</sup>.

Através da tomografia computadorizada (CT) com contraste venoso, o CP aparece como uma massa hipoatenuante, mal definida, com ou sem dilatação a montante dos ductos pancreático e/ou biliar. A sensibilidade e a especificidade, em CT com triplo contraste e cortes finos, são, respectivamente, de 77% e 100% para as lesões menores que 2,0cm<sup>4</sup>. A RNM é considerada melhor que a CT para a detecção e o estadiamento do CP e também para a análise da anatomia dos ductos biliares e pancreático<sup>18</sup>. A sensibilidade e a especificidade são de, respectivamente, 92% e 85%<sup>21,22</sup>.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) identifica os tumores que acumulam o marcador F-2 fluoro-2-desoxi-D-glucose (FDG), com a vantagem de combinar atividade metabólica e características morfológicas. Novos aparelhos podem detectar lesões pancreáticas menores que 7,0mm de diâmetro e diagnosticar metástases em aproximadamente 40% dos casos. A sensibilidade e a especificidade são, respectivamente, de 92% e 100%<sup>23,18</sup>.

A EUS promove imagens de alta resolução do pâncreas, sem a interferência da superposição de gases em alças intestinais e com maior sensibilidade que a CT para a detecção de pequenos tumores pancreáticos. Tem valor preditivo negativo de 100% para CP e acurácia de 90% para a invasão vascular, além de promover aspiração com agulha fina para a análise citológica de lesões pancreáticas, de linfonodos, da ascite ou de lesões hepáticas suspeitas para metástases. A EUS tornou-se o método de escolha para o diagnóstico e o tratamento das lesões peri-ampulares, entretanto é uma técnica invasiva, operador-dependente e de alto custo<sup>4,24</sup>.

A comprovação histológica da malignidade pré-operatória só é mandatória em casos de tumores irresssecáveis ou quando há a proposta de quimioterapia neoadjuvante<sup>5</sup>. A biópsia não é obrigatória para aqueles casos em que há planejamento de cirurgia curativa. Para as lesões em que os exames de imagem são inconclusivos, há a preferência pela realização de biópsias guiadas por EUS, uma vez que o risco de disseminação tumoral eleva-se para as guiadas via percutânea. As lesões metastáticas podem ser biopsiadas através da via percutânea (US ou CT) ou via EUS<sup>2</sup>.

O sistema de estadiamento TNM foi estabelecido pelo Comitê Conjunto Americano para o Câncer (“*American Joint Committee on Cancer*”) – AJCC (Tabela 2) <sup>25, 26</sup>. A CT abdominal e/ou a colangiopancreatato-ressonância nuclear magnética devem ser utilizados para estadiamento, assim como a EUS pode ter papel complementar, promovendo informações quanto à invasão vascular ou ao envolvimento linfonodal, além da obtenção de biópsias. O PET não é utilizado rotineiramente com esse intuito <sup>2, 23</sup>.

O estadiamento guiado por laparoscopia é uma técnica minimamente invasiva que permite identificar lesões ocultas aos exames de imagem e que previne laparotomias não terapêuticas. Alguns estudos relatam que, em aproximadamente 20 a 48% dos pacientes, as lesões consideradas ressecáveis pela CT foram identificadas como irressecáveis através da laparoscopia<sup>4</sup>.

Tabela 2. Classificação TNM e estadiamento do CP segundo o AJCC.

Classificação	Descrição	
Tumor		
Tx	Sítio primário desconhecido	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
T1	Tumor é $\leq 2,0$ cm de diâmetro máximo e restrito ao pâncreas	
T2	Tumor é $> 2,0$ cm e restrito ao pâncreas	
T3	Tumor estende-se além do pâncreas, mas não envolve o tronco celíaco ou a AMS	
T4	Tumor primário envolve o tronco celíaco ou a AMS	
Envolvimento Linfonodal		
Nx	Envolvimento de linfonodos regionais desconhecido	
N0	Sem envolvimento de linfonodos regionais	
N1	Envolvimento de linfonodos regionais	
Metástases		
Mx	Metástases à distância desconhecidas	
M0	Sem metástases à distância	
M1	Com metástases à distância	
Estadiamento		
0	Tis N0 M0	Localizado no pâncreas
I A	T1 N0 M0	Localizado no pâncreas
I B	T2 N0 M0	Localizado no pâncreas
II A	T3 N0 M0	Localmente invasivo e ressecável
II B	T1-3 N1 M0	Localmente invasivo e ressecável
III	T4 qualquer N M0	Localmente avançado e irressecável
IV	Qualquer T qualquer N M1	Metástases à distância

Fonte: *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* <sup>25, 26</sup>.

Muitos estudos revelam que apenas 20% dos pacientes com CP são candidatos à cirurgia radical, o que justifica bons e rápidos métodos para o diagnóstico e o estadiamento, com a identificação precoce à ressecção<sup>18, 27</sup>. A duração dos sintomas por mais de 40 dias (principalmente da icterícia e da dor), os elevados níveis de CA 19.9 (acima de 200U/mL) e o grau histológico tumoral G3-G4 representam parâmetros de mau prognóstico, mesmo para a doença considerada ressecável<sup>28</sup>.

O principal objetivo do tratamento cirúrgico é promover a ressecção R0, sem lesões microscópicas residuais. A definição da ressecabilidade é um ponto crítico. O CP é considerado irressecável quando há invasão vascular (da AMS, da veia Cava Inferior ou de ramos do tronco celíaco), trombose do sistema portal ou na presença de metástases à distância (para fígado, peritônio, omento, linfonodos ou para estruturas extra-abdominais)<sup>2, 4, 3, 5</sup>.

Uma das clássicas e mais frequentes apresentações dos TAPA é a colestase. Muito se discute quanto à necessidade ou à vantagem da drenagem biliar pré-operatória. Em casos de icterícia obstrutiva, pode ser indicada com a justificativa de reduzir os riscos, as complicações cirúrgicas e a mortalidade. Diversos estudos, porém, revelam maiores taxas de morbidade, com contaminação (bacteriana ou fúngica) da bile, o que favorece a infecção do sítio cirúrgico, a sepse no pós-operatório e o tempo de internação mais prolongado<sup>4, 29, 30, 31</sup>.

As taxas de infecções e de sepse são menores no período pós-operatório para aqueles casos submetidos à ressecção precoce, com 37% de complicações cirúrgicas contra 47% daquele grupo submetido à drenagem pré-operatória<sup>32</sup>.

A única forma de tratamento com intenção curativa do CP é a cirurgia radical, que fica indicada às lesões geralmente restritas aos estágios I e II<sup>2, 5</sup>. Embora a cirurgia pancreática, muitas vezes, seja considerada um desafio que requer experiência e disponibilidade de recursos técnicos, com a melhoria tecnológica e das condições de suporte clínico peri-operatórios, sua mortalidade foi reduzida a 5% em centros com maior número de operações<sup>4, 27</sup>.

A cirurgia clássica para a ressecção do TAPA foi desenvolvida por Kausch, popularizada por Whipple e consiste na ressecção em bloco da região da cabeça pancreática, do duodeno, de parte do ducto biliar comum, da vesícula biliar e da porção distal do estômago, com linfonodos adjacentes <sup>33</sup>. A mesma cirurgia, porém com a preservação pilórica, foi desenvolvida por Watson em 1942 e popularizada por Traverso e Longmire em 1978 <sup>34, 35</sup>. Esse procedimento tem a desvantagem de favorecer o esvaziamento gástrico retardado, porém algumas de suas vantagens são a redução do tempo cirúrgico, a menor perda sanguínea, a permissão do acesso endoscópico (inclusive às vias biliares) e a melhoria de ganho ponderal no pós-operatório e da qualidade de vida <sup>4, 36</sup>. Ambos os procedimentos podem estar associados a esvaziamento gástrico retardado, fístulas pancreáticas, abscesso intracavitário, hemorragia, diabetes e insuficiência pancreática exócrina <sup>5</sup>.

A ressecção radical associada à linfadenectomia estendida não tem seus benefícios bem estabelecidos. A linfadenectomia padronizada envolve ressecção de linfonodos do ligamento hepatoduodenal, da artéria hepática comum, da veia porta, da porção direita do tronco celíaco e da porção direita da AMS <sup>2, 36</sup>.

A experiência do cirurgião e do Serviço de Cirurgia Pancreática é outro fator que interfere significativamente nos resultados pós-operatórios, como revela um grande estudo multicêntrico, realizado no estado de Nova Iorque, que envolveu 1972 pacientes e demonstrou mortalidade peri-operatória de 4% naqueles hospitais com mais de 81 casos operados ao ano, contra 12,3% de mortalidade para aqueles que realizaram entre 10 e 50 procedimentos ao ano e 21,8% para aqueles com volume anual inferior a 10 cirurgias <sup>37</sup>.

No período pós-operatório fica indicada a terapia adjuvante, durante seis meses, com Gemcitabina (GEM) ou 5-Fluorouracil (5-FU), segundo as recomendações de pelo menos três grandes estudos randomizados. Não há diferenças significativas, em termos de tempo livre de doença ou sobrevida global, quando se compara a utilização de GEM ou 5-FU. Observam-se,

entretanto, menos efeitos tóxicos com o uso de GEM<sup>38, 39</sup>. Há evidências de que a adjuvância com a quimio-radioterapia reduz as taxas de sobrevida a 7% (13,9 meses) quando comparado ao tratamento com a quimioterapia adjuvante ou mesmo com a cirurgia exclusiva, cujas taxas de sobrevida são, respectivamente, de 29% (21,6 meses) e 11% (16,9 meses)<sup>40</sup>. A terapia adjuvante é, portanto, considerada padrão para aqueles pacientes com condições clínicas favoráveis a tolerância ao agente quimioterápico no período pós-operatório<sup>4, 27</sup>.

A neoadjuvância ainda não tem benefícios bem estipulados e fica restrita aos estudos clínicos que envolvem tumores ressecáveis<sup>41</sup>. Em casos de grandes tumores e/ou para aqueles em que há envolvimento vascular parcial, com situação indefinida para a ressecabilidade ou não, há a possibilidade de redução tumoral por quimioterapia neoadjuvante com posterior plano cirúrgico curativo (“*downsizing*”). Entretanto, indicações como essas ainda não estão bem protocoladas e aceitas pela comunidade científica, assim como o seu real benefício, uma vez que não há evidências de melhora dos resultados globais<sup>2, 4, 3</sup>.

Caso o CP seja considerado irressecável, o objetivo do tratamento é prolongar o tempo de sobrevida e melhorar a qualidade de vida, com a palição dos sintomas através do controle local da doença e/ou do crescimento metastático.

Aproximadamente entre 80 e 90% dos novos casos diagnosticados para CP são considerados irressecáveis devido à invasão local ou a metástases à distância. Para esses pacientes, os sintomas secundários à obstrução digestiva, icterícia ou dor podem ser controlados com melhor qualidade e expectativa de vida, através, por exemplo, da analgesia, da quimioterapia paliativa, das derivações do trânsito intestinal ou da via biliar (endoscópica ou cirúrgica), mediante abordagem por equipe multidisciplinar especializada, com suporte psicológico, fisioterapêutico, nutricional, médico e de enfermagem<sup>4</sup>.

Aproximadamente 70% dos pacientes com TAPA podem desenvolver dor abdominal importante, o que representa uma piora na qualidade de vida<sup>4</sup>. A

maioria dos casos pode ser controlada com uso de analgésicos via oral, inclusive com opióides. Cerca de um terço dos pacientes necessitam de intervenção para melhor analgesia <sup>42</sup>. O bloqueio do plexo celíaco percutâneo sob a radioscopia (ou por tomografia) ou guiado por EUS com injeção de álcool etílico é um método bem aceito para a esplanctomia, com 70 a 96% de taxas de sucesso <sup>2, 4</sup>.

A utilização de GEM paliativa é o tratamento de escolha, padronizado, para o controle da doença metastática e para aqueles com “*Karnofsky Performance Status*” maior ou igual a 50 <sup>2, 43</sup>.

Nos casos de obstrução digestiva há a possibilidade da realização de derivação cirúrgica ou endoscópica (mediante emprego de próteses entéricas metálicas e auto-expansíveis). Há ainda muita controvérsia quanto à realização desses procedimentos naqueles casos em que não há obstrução digestiva bem documentada, mesmo quando achado durante laparotomia ou laparoscopia exploratória. A maioria dos autores, portanto, não recomenda a derivação, cirúrgica ou endoscópica, rotineiramente. Outros estudos, porém, sugerem que 25% dos pacientes, considerados portadores de tumores irressecáveis, desenvolvem obstrução digestiva alta com necessidade de intervenção, o que justificaria a derivação digestiva concomitante à biliar, de natureza cirúrgica convencional ou em alguns casos endoscópica <sup>4</sup>.

A icterícia obstrutiva é um dos sintomas mais precoces do CP, presente em 50 a 80% dos pacientes. A passagem endoscópica de prótese biliar (plástica ou metálica) é considerada o tratamento padrão para aqueles casos com indicação de conduta paliativa. Sabe-se que o manejo endoscópico é preferível para pacientes com más condições clínicas, porém permanece incerto o tratamento de escolha (cirúrgico ou endoscópico) nas situações em que há baixo risco cirúrgico ou longa expectativa de vida <sup>4</sup>.

A drenagem biliar percutânea fica reservada apenas aos casos em que houve falha ou em que não foi possível a realização do procedimento endoscópico. A

drenagem cirúrgica, portanto, é limitada àqueles casos em que há falha no tratamento endoscópico ou percutâneo<sup>4</sup>.

Observa-se que, mesmo com a disponibilidade de novos recursos, com os avanços tecnológicos e terapêuticos para a palição cirúrgica ou endoscópica, o prognóstico e a sobrevida global dos pacientes com CP pouco mudaram. O manejo desses pacientes é complexo e exige equipes multidisciplinares e especializadas<sup>43</sup>.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

As taxas de mortalidade dos TAPA tem se mantido estáveis, apesar dos esforços empregados em sua prevenção, seu diagnóstico precoce e para os tratamentos curativo e paliativo. O CP é a quarta causa de mortalidade entre os canceres para ambos os sexos, com taxas que variam de 7,9 / 100.000 em homens para 5,3 / 100.000 para as mulheres <sup>44, 45</sup>.

O tratamento paliativo está indicado em 80 a 90% dos TAPA, uma vez que apenas aproximadamente 20% dos casos novos são considerados ressecáveis <sup>46, 47</sup>. A sobrevida global esperada para esses tumores em palição é de seis a sete meses, enquanto que para os casos metastáticos varia de três a seis meses <sup>43, 46, 48, 49, 50</sup>. Infelizmente estudos epidemiológicos demonstram que as taxas de mortalidade estão perigosamente próximas à incidência, o que confirma a necessidade do desenvolvimento e do emprego adequado dos cuidados paliativos <sup>17</sup>.

A palição considerada padrão ainda é controversa, uma vez que os critérios de inclusão variam muito com os protocolos empregados, os custos são altos e a disponibilidade da maioria dos recursos técnicos e materiais ainda é restrita a alguns grandes centros.

As complicações dos TAPA avançados estão relacionadas à obstrução biliar e/ou duodenal, à dor, à desnutrição, às infecções, à queda da imunidade, ao comprometimento do estado geral e psicológico, dentre outros. Para esses casos, a melhora dos sintomas secundários às complicações é essencial para uma terapêutica efetiva e que vise à melhoria na qualidade de vida.

O alívio da dor é um desafio para o tratamento da doença avançada, já que aproximadamente 70 a 80% dos pacientes a desenvolvem <sup>17, 51, 52</sup>. Ela está presente em um terço dos casos no momento do diagnóstico, em 30% a 50% durante o tratamento e em mais de 90% na doença avançada <sup>53</sup>. São diversos os fatores que favorecem a sua ocorrência, geralmente multifatorial, como a

elevação da pressão no parênquima secundário à obstrução ductal, a inflamação pancreática, a obstrução biliar, a infiltração tumoral do plexo celíaco e ainda há estudos que avaliam o componente genético da dor pancreática<sup>43, 54</sup>.

O tratamento moderno segue etapas, escalonamentos, que passam pelo emprego de analgésicos não-opioides (como o acetaminofeno e o tramadol) e/ou opioides por via oral ou endovenosa, até a realização de procedimentos intervencionistas com aplicação de agentes anestésicos e ablativos, como o etanol a 90%<sup>53, 54</sup>.

A utilização dos opioides muitas vezes está associada à ocorrência de efeitos adversos como a sedação, constipação intestinal, retenção urinária, hiporexia, náuseas e vômitos e mioclonias o que gera impacto negativo na qualidade de vida<sup>53, 55</sup>.

Os procedimentos para a neurólise, como a ablação do plexo ou gânglio celíaco via endoscópica, percutânea, laparoscópica ou laparotômica, promovem o alívio da dor em aproximadamente 70% dos pacientes<sup>43</sup>. A esplanctomia química do plexo ou gânglio celíaco ocorre através da ablação de fibras nervosas aferentes, as quais transmitem a dor das vísceras intra-abdominais<sup>56</sup>. Historicamente, a neurólise química era empregada com boa resolução e prevenção da dor durante a cirurgia com intenção curativa ou mesmo naquelas situações que durante o ato operatório a doença foi considerada irressecável e procedeu-se a palição cirúrgica<sup>57, 58</sup>.

Os procedimentos relacionados à esplanctomia vias percutânea ou endoscópica não estão associados às mesmas complicações que o tratamento com opioides e ainda são mais efetivas na resolução da dor<sup>56</sup>. A neurólise celíaca guiada por EUS é ainda melhor e com menor risco de complicações, quando comparada às vias cirúrgica e percutânea, porém não há diferenças significativas no que se refere a maiores qualidade e expectativa de vida<sup>51, 54</sup>.

Ablação do gânglio celíaco é significativamente mais efetiva que a neurólise do plexo celíaco, com melhor alívio da dor e sem representar maiores complicações ou efeitos indesejados.<sup>59, 60</sup>

Os efeitos adversos são raros, porém podem ocorrer tonturas, diarreia, náuseas, vômitos, hipotensão postural e dor abdominal pós-procedimento<sup>56, 61, 62</sup>. Outras consequências raras são possíveis e foram recentemente relatadas, como a isquemia de cordão medular seguida de paraplegia, após a tentativa de punção do plexo celíaco guiada por EUS<sup>63</sup>.

Há ainda a possibilidade do emprego da radioterapia como medida para bloqueio do plexo, que se encontra em estudo e com resultados ainda questionáveis<sup>43, 53</sup>.

Observa-se, portanto, que para a maioria dos casos, o controle da dor é alcançado com o uso de analgésicos via oral, porém há uma parcela de difícil manejo e com necessidade do emprego de medidas intervencionistas, como o bloqueio do plexo e/ou gânglio celíaco através da EUS.

Sabe-se que o controle da doença avançada também representa ganho em qualidade de vida, além de reduzir as taxas de complicações como, por exemplo, de dor.

Há evidências de melhora dos sintomas com o emprego de quimioterapia paliativa. Há alívio da dor, ganho ponderal e melhora do estado geral em 24% dos casos tratados apenas com GEM, contra 5% de resposta com uso isolado de 5-FU<sup>43</sup>. A maioria dos estudos revela que a combinação com outros agentes citotóxicos, como 5-FU ou capecitabina, irinotecan, cisplatina ou oxaliplatina, não confere maiores benefícios na sobrevida<sup>2, 64</sup>.

Recente ensaio clínico randomizado e multicêntrico, entretanto, compara os efeitos da utilização do esquema FOLFIRINOX (5-FU associado à irinotecan, leucovorin e oxaliplatina) com o tratamento padrão com GEM para pacientes com idade entre 18 e 75 anos, com “*ECOG performance status*” de 0 ou 1.

Observou-se que naqueles que receberam o FOLFIRINOX houve uma sobrevida em um ano de 11,1 meses, contra 6,8 meses para o uso de GEM. Há ainda uma melhora na qualidade de vida e nas taxas de resposta ao tratamento<sup>65</sup>.

O uso desse promissor esquema quimioterápico, entretanto, revelou maiores taxas de efeitos adversos, como neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, diarreia, neuropatia sensorial e alopecia. Esse estudo sugere maiores benefícios com o uso de FOLFIRINOX para o adenocarcinoma ductal pancreático metastático e com bom “*performance status*”<sup>2, 65, 66</sup>.

A quimioterapia paliativa é, portanto, uma alternativa para a melhoria na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes com TAPA avançado e não ressecável.

Outra consequência da doença avançada é a obstrução biliar, que além de gerar a colestase, pode causar prurido, coagulopatias, degeneração das funções renal e hepática, além de favorecer a desnutrição e a ocorrência de infecções (em especial a colangite)<sup>47, 67, 68</sup>. Já a obstrução digestiva favorece o estado de má nutrição, piora imunológica e ainda deteriora o estado geral, muitas vezes com vômitos incoercíveis<sup>48, 68</sup>.

O tratamento para os quadros obstrutivos ou semi-obstrutivos, digestivos e/ou biliares, pode ocorrer pela intervenção cirúrgica, endoscópica ou percutânea<sup>48, 67, 69</sup>. A decisão de qual técnica empregar, assim como de qual medida paliativa a ser adotada, muitas vezes é um desafio e ainda pode representar ganho na qualidade e na expectativa de vida, com melhor relação entre custo e benefício.

A obstrução digestiva, presente em 15 a 40% dos casos, decorre de fatores mecânicos após a invasão neoplásica até o lúmen, geralmente duodenal, pelo TAPA e pela carcinomatose peritoneal ou também devido às alterações funcionais da motilidade gástrica e enteral secundárias à infiltração tumoral no plexo celíaco ou mesmo na própria luz do órgão<sup>17, 68</sup>. Pode ser suspeitada e

diagnosticada pelas queixas do paciente, pela CT abdominal, através de achados na seriografia esôfago-estômago-duodeno ou pela própria endoscopia.

Como alternativas terapêuticas têm-se as vias endoscópicas e cirúrgicas. A primeira modalidade baseia-se na inserção de prótese metálica não-recoberta e auto expansível através do endoscópio com amplo canal de trabalho. Elas são descobertas com o intuito de reduzir as taxas de migração e a compressão da papila duodenal<sup>17, 70</sup>. Não há necessidade de dilatação de estenoses e as próteses oferecem diâmetros que variam de 18 a 22 mm e extensão de 60 a 120 mm<sup>17, 48</sup>.

As taxas de sucesso com esse tratamento variam de 92 a 100% e a recuperação da via alimentar, oral, ocorre em até 24 horas em 75 a 93% dos casos. Suas complicações precoces, presentes em 2 a 12% dos casos, são a perfuração, hemorragia gastrintestinal, pneumonia aspirativa, icterícia e colangite secundárias a compressão do ducto biliar e pancreatite aguda após compressão do ducto pancreático principal (o que é raro)<sup>48</sup>.

O tratamento endoscópico com próteses entéricas revelam menores taxas de morbidade, menor tempo de internação e mais rápida recuperação da via de alimentação quando comparado à palição cirúrgica. A ocorrência de 28% de complicações tardias, das quais a obstrução duodenal foi a mais prevalente, tendo como causas o crescimento tumoral para o interior do lúmen das próteses (“*in growth*”)<sup>71</sup>.

Caso haja obstrução biliar associada, recomenda-se a dilatação da estenose duodenal para a passagem do duodenoscópio e posterior posicionamento de prótese biliar metálica, a qual sempre deve preceder a colocação das próteses enterais auto-expansíveis<sup>48, 68</sup>.

Nessas situações excepcionais, quando há dupla obstrução, é possível a passagem de próteses biliares e entéricas, simultaneamente ou em dois

tempos, com ou sem associação ao acesso percutâneo trans-hepático, e com resultados superiores no que se refere à efetividade, à morbidade e à mortalidade, quando comparados aos efeitos da dupla derivação cirúrgica <sup>68, 72</sup>.

A colestase ocorre em aproximadamente 70 a 80% dos casos de TAPA e seu tratamento também pode se dar através das vias cirúrgica, endoscópica e percutânea <sup>2, 58, 69, 73</sup>.

A aplicação endoscópica de próteses, plásticas ou metálicas auto-expansíveis (recobertas ou não), destinada à resolução da obstrução biliar ocorre através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Esse procedimento é considerado factível em 90% dos casos e apresenta morbidade de 5%. As complicações mais frequentes são icterícia, colangite (35% dos casos), pancreatite aguda (29%), sangramento (23%), perfuração (6%) e migração das próteses (3%) <sup>48, 58</sup>.

A utilização de próteses biliares via endoscópica, portanto, pode estar associada a algumas complicações tardias, em especial à icterícia secundária à sua obstrução <sup>58, 69</sup>. Ataxa de oclusão de 31% em pacientes com próteses auto-expansíveis e de 87% naqueles com as plásticas, com sobrevida média de 11 meses já foi registrada. Nota-se, entretanto, com isso uma elevação no número de reinternações hospitalares, o que pode comprometer a qualidade de vida e a relação de custo-benefício <sup>74</sup>.

Um estudo europeu prospectivo, randomizado e controlado, que compara os resultados da descompressão biliar cirúrgica com a passagem endoscópica de prótese biliar plástica, revela que ambos os métodos são igualmente eficientes no controle da icterícia (95% vs. 94%, respectivamente). Entretanto, a incidência de complicações mais graves (29% vs. 11%) e de mortalidade relacionada ao procedimento (14% vs. 3%) foi maior no grupo submetido à intervenção cirúrgica. Nesse mesmo estudo, observou-se que a

descompressão cirúrgica gerou maior custo, enquanto que o tratamento endoscópico relacionou-se a maiores taxas de icterícia recorrente, assim como à obstrução digestiva tardia <sup>75</sup>.

Resultados semelhantes foram observados em estudo nacional que demonstrou melhor relação de custo-benefício (US\$2832 vs. US\$3821) e de qualidade de vida, naqueles casos em que foram utilizadas as próteses metálicas auto-expansíveis, quando comparadas à derivação cirúrgica <sup>67</sup>. Nesse caso, concluiu-se que para os pacientes submetidos à drenagem endoscópica, em média, houve menor tempo de internação hospitalar e menores custos totais <sup>67, 69</sup>.

Nota-se eficácia de regressão, em curto prazo, de 20% dos casos de icterícia, com resultados equivalentes para ambos os tipos de próteses, plásticas ou metálicas. Em longo prazo, percebe-se que as plásticas são mais baratas, porém sua patência varia de 3 a 6 meses, enquanto que para as metálicas é de 7 a 10 meses. Fica padronizado, após estudos de custo-benefício, que as próteses metálicas geralmente são recomendadas para aqueles com sobrevida maior que quatro meses <sup>2, 48, 76, 77</sup>.

A utilização de próteses metálicas, por via endoscópica, é considerada por muitos autores o tratamento padrão para a doença avançada, uma vez que, em contraste com as plásticas, oferecem menores taxas de oclusão e melhor drenagem e clareamento das vias biliares <sup>67, 69, 76</sup>. A obstrução das próteses geralmente ocorre após o depósito de sais biliares favorecidos pelo biofilme derivado da contaminação por bactérias em seu interior ou por crescimento tumoral através de próteses metálicas não recobertas (*"in growth"*) <sup>48, 68, 76</sup>.

Na tentativa de reduzir as taxas de *"in growth"* há a opção pelo uso de próteses recobertas, as quais teoricamente ocluem menos e permitem maior patência

nas vias biliares. Poucos estudos comparam seus efeitos, principalmente no que se refere às taxas de complicação e efetividade.

Os efeitos desses dois tipos protéticos, através de um estudo retrospectivo com 77 pacientes com obstrução biliar secundária à TAPA foi estudado , e observaram que não houve diferença significativa entre as taxas de patência nos dois grupos, porém se confirmou uma menor incidência de crescimento tumoral para o interior das próteses recobertas. Salienta ainda a rara possibilidade de crescimento tumoral sobre as próteses recobertas com sua consequente obstrução, o chamado "*over growth*"<sup>76</sup>.

Outro estudo, prospectivo, mais recente e com objetivos semelhantes, não demonstrou diferenças significativas entre as taxas de obstrução e mortalidade nos dois grupos, porém houve maior incidência de efeitos adversos graves (62% vs. 44%,  $p = 0,046$ ) e de migração naquele grupo submetido às próteses parcialmente recobertas. Os efeitos adversos mais relatados foram nova obstrução biliar, migração das próteses, pancreatite e colecistite.<sup>78</sup>

Mesmo com o entendimento da aplicabilidade das próteses metálicas, muitos serviços optam pela utilização das plásticas ou pelo emprego das derivações cirúrgicas, principalmente em países em desenvolvimento e com falta de recursos financeiros. Nesse contexto, muitos hospitais divergem ainda mais de condutas, uma vez que adotam indiscriminadamente a palição cirúrgica diante dos quadros obstrutivos, sejam eles biliares e/ou digestivos<sup>58, 67</sup>.

Alguns cirurgiões, entretanto, consideram a derivação cirúrgica combinada, biliar e digestiva, como o tratamento padrão, já que muitas vezes é mais factível e difundida (uma vez que requer menores investimentos iniciais e disponibilidade de recursos tecnológicos e profissionais), além de reduzir o risco de reoperações e de complicações<sup>58, 67, 79</sup>.

Essa escolha deve considerar, dentre diversos outros aspectos, a efetividade, a morbidade, a mortalidade, os custos, as evidências científicas e técnicas, a experiência do médico ou do profissional de saúde e, inclusive, o desejo do próprio paciente<sup>47</sup>.

Caso seja optado pela resolução cirúrgica das obstruções, biliar e/ou entérica, deve-se proceder ao adequado manejo pré-operatório, considerando-se o risco cirúrgico, o mal estado nutricional e imunológico do paciente e o planejamento da melhor técnica operatória a ser empregada.

As técnicas mais empregadas baseiam-se nas derivações biliares e/ou digestivas, ficando as ressecções R0 ou em bloco reservadas ao tratamento com intenção curativa, dadas suas elevadas morbidade e mortalidade, além do tempo prolongado de internação hospitalar<sup>46</sup>.

No caso da icterícia obstrutiva secundária à estenose da via biliar, há a possibilidade de execução da anastomose colédoco-duodenal via laparotômica, laparoscópica ou robótica. Na existência de extenso acometimento da via biliar distal, tem-se a opção da hepaticojejunostomia em “Y de Roux”. Caso ocorra dupla obstrução, biliar e digestiva, recomenda-se a dupla derivação com hepaticojejunostomia e gastroenteroanastomose em “Y de Roux”<sup>79, 80, 81, 82, 83</sup>.

Estudos retrospectivos revelam taxas de mortalidade e morbidade que variam, respectivamente, de 3 a 16% e de 28 a 48% para os casos submetidos à derivação biliar cirúrgica<sup>83</sup>.

Quando se tem a opção pela derivação cirúrgica, seja ela indicada durante uma laparotomia exploradora ou durante uma anastomose bilio-digestiva paliativa, ainda não está claramente definida a realização ou não de derivação digestiva profilática, ou seja, na ausência de evidências ou sintomas de obstrução digestiva.

Revisões sistemáticas de séries cirúrgicas e de ensaios clínicos randomizados demonstram que há obstrução gástrica tardia, que requeiram gastroenteroanastomose, em 10 a 20% dos pacientes com TAPA não ressecáveis<sup>81</sup>. Demonstram que a proporção de obstrução digestiva, naqueles submetidos à derivação profilática, foi significativamente menor (2/80; 2,5%) quando comparada àqueles que não sofreram essa intervenção (20/72; 27,8%) (RR 0,10; 95% com intervalo de confiança de 0,03 a 0,37). O tempo cirúrgico, entretanto, foi significativamente maior para o grupo submetido à gastroenteroanastomose<sup>80</sup>. Não houve elevação da incidência de complicações pós-operatórias nem do tempo de internação hospitalar<sup>17, 58, 79, 81</sup>.

Fica definido, nessas situações, que a gastroenteroanastomose profilática está indicada para os pacientes com TPA não ressecáveis quando submetidos à laparotomia exploradora (com ou sem hepaticojejunostomia)<sup>58, 79, 80, 81, 82, 83</sup>.

Houve significativa redução da morbidade dos procedimentos cirúrgicos ao longo dos anos e com a evolução das técnicas e cuidados clínicos intensivos. Um grande e recente estudo americano, com 1.913 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para o adenocarcinoma de cabeça de pâncreas e 583 desses com palição cirúrgica, revela morbidade de 36,7% e incidência de 14,1% para as complicações maiores. A maioria delas foi de origem infecciosa (13,4%), como infecção do sítio cirúrgico, colangite e abscesso intra-cavitário. A mortalidade foi de 1,6% e a sobrevida média foi de seis meses<sup>50</sup>.

Sabe-se que como complicações pós-operatórias, além daquelas intrínsecas a todos os procedimentos cirúrgicos abdominais, tem-se também a possibilidade de esvaziamento gástrico retardado por alterações da motilidade e a inacessibilidade endoscópica das vias biliares e do ducto pancreático principal para posteriores intervenções<sup>84</sup>.

A cirurgia robótica já foi aplicada para a palição dos TAPA em casos de síndrome colestática, com bons resultados, porém com tempo cirúrgico médio de 236 minutos e média de seis dias de internação hospitalar. Nota-se que, mesmo sendo possível a mobilização de alta tecnologia e de recursos técnicos

e tecnológicos para o emprego dessa cirurgia para a palição, não há evidências de benefícios diante das demais técnicas. Com isso, atualmente não há indicações para o seu uso rotineiro<sup>85</sup>.

Quando não é possível a resolução endoscópica da obstrução das vias biliares tem-se como alternativa a via percutânea trans-hepática, a qual pode ser guiada por US ou por CT. Esta via pode ser perpetuada através do posicionamento e manutenção de drenos percutâneos e/ou de próteses plásticas ou metálicas auto-expansíveis internas. Alternativamente, tem-se a técnica do “rendez-vous” que envolve a passagem percutânea de um fio-guia através da área estenótica em vias biliares até a luz duodenal, o que é permite sua identificação através da via endoscópica e serve como guia para o posicionamento endoscópico de próteses<sup>48, 68, 69</sup>.

Os estudos e revisões recentes registram taxas de sucesso similares entre as duas técnicas de palição, porém com menor número de complicações, realimentação via oral mais precoce, menor tempo de internação hospitalar e menores custos para aqueles submetidos ao tratamento endoscópico. O tratamento paliativo cirúrgico atualmente, com a disponibilidade de recursos técnicos, tecnológicos e financeiros, fica reservado para aqueles casos em que há a indicação primária de laparotomia com intenção curativa que foi, porém, abortada devido às evidências intra-operatórias de não ressecabilidade ou naqueles casos em que há contraindicações para o tratamento endoscópico ou percutâneo<sup>17, 50, 79</sup>.

Esses pacientes, geralmente, necessitam de suporte por equipe multidisciplinar e especializada em cuidados paliativos, com rápidos e efetivos vínculos de referência e contra referência na rede hierarquizada de saúde.

Fica claro a importância de adequado e rápido suporte com facilidade de acesso à assistência oncológica especializada, com psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, médicos clínicos, oncologistas, radioterapeutas, cirurgiões, endoscopistas e diversos outros.<sup>86</sup>.

A Sociedade Britânica de Gastroenterologia, em seu protocolo guiado ao manejo para os pacientes com TAPA, orienta que as Unidades de Cuidados Paliativos e as Unidades Oncológicas podem oferecer significativos benefícios aos pacientes e seus familiares, além de demonstrarem sua importância como referência para o tratamento especializado <sup>43, 86, 87</sup>.

A necessidade de suporte nutricional é evidente, uma vez que aproximadamente 90% dos pacientes com TAPA tem significativa perda ponderal no momento do diagnóstico e todos apresentam alterações metabólicas secundárias ao desenvolvimento e crescimento tumoral. Podem ocorrer eventos como a insuficiência pancreática exócrina secundária a obstrução do ducto pancreático principal, a má absorção de gorduras após obstrução biliar e a hiporexia associada à má aceitação da dieta via oral devido à obstrução digestiva ou às náuseas <sup>4</sup>.

Alguns estudos discutem que a oferta suplementar de enzimas pancreáticas aos pacientes com tumor avançado pode representar melhora dos sintomas e na qualidade de vida, porém ainda sem resultados bem definidos e aplicabilidade na rotina clínica <sup>88</sup>.

A Sociedade Européia de Nutrição e Metabologia orienta que em pacientes oncológicos, não cirúrgicos, bem nutridos, não há nenhum benefício com a oferta da dieta parenteral e, pelo contrário, há ainda uma elevação nas taxas de morbidade. <sup>89</sup>

Entende-se que é necessária a atenção aos fatores que podem gerar estado de desnutrição, como os vômitos após a quimioterapia e a obstrução digestiva, além das deficiências secundárias à má-absorção de alguns nutrientes, como os lipídeos. A abordagem precoce com suporte nutricional, melhor e maior aporte calórico, pode melhorar as condições de saúde do paciente em cuidados paliativos e ainda reduzir a morbidade e a incidência de complicações secundárias ao TAPA.

Os TAPA, constituídos pelos cânceres de pâncreas (na cabeça e/ou no processo uncinado), de colédoco distal, da ampola de Vater e do duodeno circunjacente à papila, estão associados a prognóstico muito ruim. A maioria dos pacientes não é considerada apta à ressecção e ao tratamento curativo no momento do diagnóstico. As melhores medidas paliativas ainda não são claramente definidas, nem são consensuais.

Dada a complexidade dessa assistência aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), estes geralmente devem ser referenciados aos serviços terciários de saúde, como é o caso do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP USP).

Nota-se a necessidade de uma padronização da assistência a esses pacientes, principalmente àqueles em cuidados paliativos. A formalização de protocolos clínicos e regulatórios e a conjunção de condutas alinhadas através de uma equipe multidisciplinar especializada e experiente pode melhorar a expectativa e a qualidade de vida.

Com isso, há vistas para aperfeiçoar os serviços regionalizados e hierarquizados do SUS no que se refere aos cuidados paliativos para os TAPA. Sob o ponto de vista da gestão em saúde, também é necessária a busca de facilidades de acesso direto a esses usuários e uma melhor aplicação dos recursos técnicos e financeiros para o emprego da melhor medida paliativa e/ou terapêutica.

## 4. OBJETIVOS

### 1. GERAIS:

O presente estudo tem por objetivo geral estudar os resultados assistenciais e os custos efetividade e utilidade do tratamento paliativo minimamente invasivo para as obstruções biliares e/ou digestivas no TAPA..

### 2. ESPECÍFICOS:

Tem-se por objetivos específicos:

- Estimar a demanda para tratamento paliativo com obstruções biliares e/ou digestivas, seja cirúrgico, endoscópico e/ou percutâneo, dos TAPA.
- Analisar os resultados pós-operatórios dos tratamentos paliativos, com obstruções biliares e/ou digestivas, cirúrgico, endoscópico e/ou percutâneo para os TPA.
- Analisar e estimar a morbidade e mortalidade dos TAPA, sob tratamento paliativo.
- Estimar a taxa de sobrevida, após a terapêutica paliativa, para os TAPA.
- Realizar análise de custo comparativa para os tratamentos paliativos, cirúrgico, endoscópico e/ou percutâneo, entre os TAPA com obstruções biliares e/ou digestivas assistidos pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC FMRP USP).
- Estimar o custo-efetividade e custo-utilidade comparativos entre os tratamentos paliativos, cirúrgico, endoscópico e/ou percutâneo, para os TAPA com obstruções biliares e/ou digestivas tratados no HC FMRP USP.

- Desenvolver protocolos clínicos e regulatórios para a assistência aos pacientes com TPA, com obstruções biliares e/ou digestivas e proposta paliativa.

## 5. PACIENTES E MÉTODOS

### 1) Desenho e etapas do estudo:

Estudo observacional, retrospectivo e seccional (do tipo “caso-caso”).

### 2) Critérios de inclusão:

a) Pacientes que apresentaram diagnóstico de TAPA e foram submetidos a tratamento paliativo diante das obstruções biliar e/ou digestiva (cirúrgico, endoscópico e/ou percutâneo) no HC FMRP USP, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

i) **Tratamento paliativo endoscópico:** passagem via endoscópica de próteses biliares, plásticas ou metálicas, e/ou de próteses entéricas metálicas e auto-expansíveis.

ii) **Tratamento paliativo cirúrgico:** cirurgia de “anastomose bilio-digestiva” e/ou cirurgia de dupla derivação com “anastomose bilio-digestiva” e “entero-entero-anastomose” ou “gastro-entero-anastomose”.

iii) **Tratamento percutâneo:** passagem de prótese biliar, plástica e/ou metálica, via percutânea radioguiada, com derivação externa e/ou interna.

### 3) Critérios de Exclusão:

a) Pacientes com TAPA submetidos a tratamento exclusivamente com intenção curativa, com doença ressecável.

b) Pacientes que apresentaram diagnóstico de TAPA, que foram submetidos a tratamento prévio com intenção curativa e evoluíram com

recidiva da doença, com a realização de tratamento paliativo (cirúrgico e/ou endoscópico) no HC FMRP USP, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2013.

- c) Pacientes que foram submetidos a outros procedimentos cirúrgicos, além do procedimento de palição.
- d) Pacientes com idade inferior a 14 anos completos.

#### **4) Metodologia:**

- a) Revisão da literatura nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO e LILACS no que se refere à análise de custos entre as três modalidades terapêuticas paliativas para os TAPA.
- b) Revisão da literatura nos bancos de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO e LILACS acerca da morbidade, da mortalidade, da sobrevida e dos resultados esperados após o tratamento paliativo do TAPA.
- c) Aplicação do protocolo de investigação (Anexo 01), coleta dos dados, através da análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes.
  - i) Previamente à completa coleção dos dados, optou-se pelo estudo de dados demográficos e epidemiológicos, através da revisão dos prontuários eletrônicos, como a idade, o sexo, os critérios de classificação pré-operatória da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), os principais achados laboratoriais, as razões para a palição, os exames de imagem, endoscopia e/ou de patologia empregados para o estadiamento e quais modalidades paliativas empregadas para cada paciente.
  - ii) Os tipos e números de medidas paliativas serão computados.

- iii)** Serão considerados para a análise, após o procedimento paliativo, os achados laboratoriais, o número e os motivos para as reinternações e reintervenções, o desfecho clínico e a sobrevida após a primeira intervenção, assim como as análises de custo também a partir da primeira intervenção.
  
- iv)** As complicações após os procedimentos serão consideradas como quaisquer eventos que requeiram intervenções como cirurgia, colocação de próteses biliares ou duodenais, drenagens ou uso de antibióticos.
  
- d)** Aplicação de ferramentas estatísticas para análise de custo-efetividade, de custo-utilidade, de prevalência, de taxas de mortalidade e de taxas de sobrevida.
  
- e)** Análise crítica e estatística dos resultados após a palição diante da obstrução biliar e/ou digestiva, em suas três modalidades.
  
- f)** Desenvolvimento de um protocolo para acesso ao usuário do SUS com diagnóstico de TPA com proposta paliativa.
  
- g)** Desenvolvimento de um protocolo clínico para a palição, em suas três modalidades, para os pacientes com diagnóstico de TPA irressecável.
  
- h)** Formulação de estratégias para a criação e estruturação de equipe multiprofissional especializada e capacitada para adotar as medidas paliativas completas e resolutivas no contexto assistencial do complexo hospitalar do HC FMRP USP.
  
- i)** Divulgação dos resultados para a comunidade científica e assistencial de saúde.

- j) Análise crítica e identificação dos principais vieses do estudo, com formulação de estratégia para posterior pesquisa prospectiva.

**5) Considerações éticas:**

- a) O estudo será realizado em caráter observacional, retrospectivo, com desenho descritivo e seccional, sem medidas intervencionistas sobre os pacientes.
- b) Os dados provenientes dos serviços e dos sistemas de informação serão analisados após autorização do “Comitê de Ética em Pesquisa” (CEP) do HC FMRP USP.
- c) Não há conflitos de interesses entre os pesquisadores e os fabricantes e/ou fornecedores de próteses.
- d) Não há previsão de patrocínio financeiro para o presente estudo.

## 6. INVESTIGADORES RESPONSÁVEIS

### 1) Jorge Resende Lopes Júnior

Médico Assistente do HC FMRP USP, junto à Divisão de Cirurgia Digestiva do Departamento de Cirurgia e Anatomia.

Candidato ao Programa de Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

### 2) Prof. Dr. Rafael Kemp

Docente pela FMRP USP junto à Divisão de Cirurgia Digestiva do Departamento de Cirurgia e Anatomia e Co-orientador.

### 3) Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

Docente pela FMRP USP junto à Divisão de Cirurgia Digestiva do Departamento de Cirurgia e Anatomia e Orientador.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIKFARJAM, M. et al. **Biliary stenting versus surgical bypass for palliation of periampullary malignancy.** Indian J Gastroenterol. 2013; 32(2):82–89
2. SEUFFERLEIN, T. et al. **Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Annals of Oncology. 2012; 23 (Supplement 7): vii33–vii40
3. LI, D. et al. **Pancreatic cancer.** Lancet 2004; 363: 1049-1057
4. SHARMA, C. et al. **Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010.** World J Gastroenterol, 2011; 17(7): 867-897
5. FREELOVE, R. e WALLING, A.D. **Pancreatic cancer: diagnosis and management.** Am Fam Physician 2006; 73: 485-492
6. SHAIB, Y.H., DAVILA, J.A., EL-SERAG, H.B. **The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface.** Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 87-94
7. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Pâncreas.** <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas> (último acesso em outubro 2013).
8. LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P. **Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer.** Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2006; Vol. 20, No. 2, pp. 197–209
9. LYNCH, S.M. et al. **Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium.** Am J Epidemiol. 2009; 170: 403–413
10. BRAND, R.E. et al. **Pancreatic cancer patients who smoke and drink are diagnosed at younger ages.** Clinical gastroenterology and hepatology. 2009; 7:1007–1012
11. GULLO L, PEZZILLI R, MORSELLI-LABATE AM. **Diabetes and the risk of pancreatic cancer.** N Engl J Med 1994; 331: 81-84
12. OGAWA Y, et al. **A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus.** Cancer 2002; 94: 2344-2349
13. KARLSON BM, et al. **The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding?** Gastroenterology 1997; 113: 587-592

14. FARROW B, EVERS BM. **Inflammation and the development of pancreatic cancer.** Surg Oncol 2002; 10: 153-169
15. RIEDER H, et al. **German national case collection of familial pancreatic cancer** – clinical genetic analysis of the first 21 families. Onkologie 2002; 25: 262-266
16. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Surveillance Epidemiology and Results Stat Fact Sheets: Pancreas.** Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Acessado em outubro 2013.
17. CONRAD, C. and LILLEMÖE, K.D. **Surgical Palliation of Pancreatic Cancer.** The Cancer Journal. 2012; Vol 18, N. 6, p.577-583
18. TAKHAR AS, et AL. **Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer.** BMJ 2004; 329: 668-673
19. LIM JE, et al. **Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients.** Ann Surg. 2003; 237: 74Y85.
20. BOECK S, et al. **Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer.** Oncology 2006; 70: 255-264
21. ANDERSSON M, et al. **MRI combined with MR Cholangiopancreatography versus helical CT in the evaluation of patients with suspected periampullary tumors: a prospective comparative study.** Acta Radiol 2005; 46: 16-27
22. HÄNNINEN EL, et al. **Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer.** Acta Radiol. 2005; 46: 117-125
23. WAKABAYASHI H et al. **Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer.** World J Gastroenterol. 2008; 14: 64-69
24. SAHANI DV et al. **Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging.** J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 23-33
25. BILIMORIA KY, et al. **Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database.** Cancer. 2007; 110: 738-744

26. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **Practice Guidelines in Oncology for Pancreatic Adenocarcinoma.** v.1. 2011; <http://www.nccn.org>. (último acesso em outubro 2013)
27. ZUCKERMAN DS e RYAN DP. **Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review.** *Cancer* 2008; 112: 243-249
28. BARUGOLA G, et al. **Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection?** *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3316-3322
29. GOUMA, D.J. **Stent versus surgery.** *HPB*, 2007; 9: 408-13
30. VAN DER GAAG, N.A. et al. **Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.** *N Engl J Med*. 2010; 362;2: 129-137
31. QIU, Y.D. et al. **Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: A meta-analysis.** *World J Gastroenterol* 2011 January 21; 17(3): 391-396
32. VAN DER GAAG NA, et al. **Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.** *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137
33. WHIPPLE A. **Present-day surgery of the pancreas.** *N Engl J Med* 1942; 226: 515-518
34. WATSON K. **Carcinoma of the ampulla of Vater.** Successful radical resection. *Br J Surg* 1944; 31: 368
35. TRAVERSO LW and LONGMIRE WP Jr. **Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy.** *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-962
36. LOOS M, et al. **Surgical treatment of pancreatic cancer.** *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 169-180
37. LIEBERMAN MD, et al. **Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy.** *Ann Surg* 1995; 222: 638-645
38. NEOPTOLEMOS JP, STOCKEN DD, BASSI C et al. **Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial.** *Jama* 2010; 304: 1073–1081.
39. OETTLE H, POST S, NEUHAUS P et al. **Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial.** *Jama* 2007; 297: 267–277.

40. NEOPTOLEMOS JP, STOCKEN DD, FRIESS H et al. **A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer.** *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210
41. EVANS, D.B., et al. **Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation for Patients with Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head.** *J Clin Oncol.* 2008. 26:3496-3502.
42. SHULMAN M, et al. **Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer.** *Clin J Pain* 2000; 16: 304-309
43. JOHNSON, CD et al. **Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas.** *Gut* 2005;54 (Suppl V):v1–v16.
44. BOSETTI, C. et al. **Pancreatic cancer:** Overview of descriptive epidemiology. *Mol. Carcinog.*, 51: 3–13. 2013
45. MALVEZZI, M.P. et al. **European cancer mortality predictions for the year 2013.** *Annals of Oncology* 00: 1–9, 2013
46. GILLEN, S., et al. **Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer - a systematic review.** *The American Journal of Surgery.* 2012, vol 203, 496–502
47. TAYLOR, M.C., MCLEOD, R.S. and LANGER, B. **Biliary Stenting Versus Bypass Surgery for the Palliation of Malignant Distal Bile Duct Obstruction: A Meta-Analysis.** *Liver Transplantation.* 2000; Vol 6, No 3: 302-308
48. MAIRE, F e SAUVANET, A. **Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery?** *Journal of Visceral Surgery,* 2013
49. OBERSTEIN, P.E. and OLIVE, K.P. **Pancreatic cancer: why is it so hard to treat?** *Ther Adv Gastroenterol.* 2013; 6(4) 321–337
50. KNEUERTZ, P.J. et al. **Palliative Surgical Management of Patients with Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Trends and Lessons Learned from a Large, Single Institution Experience.** *J Gastrointest Surg.* 2011; 15:1917–1927
51. WONG GY, et al. **Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2004; 291: 1092-1099
52. WANG T, et al. **Ultrasonic interventional analgesia in pancreatic carcinoma with chemical destruction of celiac ganglion.** *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3288-3291

53. CARACENI, A. and PORTENOY, R. **Pain Management in Patients with Pancreatic Carcinoma.** CANCER Supplement. 1996 / Vol 78 / N. 3. 639-653
54. PULI SR, et al. **EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review.** Dig Dis Sci 2009; 54: 2330-2337
55. CARACENI, A. e PORTENOY, R. K. **Pain management in patients with pancreatic carcinoma.** Cancer. 1996; 78: 639–653
56. GUNARATNAM N., SARMA A., NORTON I. et al. **EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain.** Gastrointestinal Endoscopy. 2001; Vol 54, No. 3, 316-324
57. LILLEMOE, K.D. et al. **Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective randomized trial.** Annals of surgery. 1993; Vol. 217, No. 5, 447-457.
58. MANN, C.D. et al. **Combined biliary and gastric bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease.** ANZ J Surg. 2009; 79, 471–475
59. DOI, S. et al. **Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial.** Endoscopy 2013; 45: 362–369
60. POLATI, E. et al. **Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer.** British Journal of Surgery 1998, 85, 199–201
61. LEBLANC J.K., RAWL S., JUAN M. et al. **Endoscopic Ultrasound-Guided Celiac Plexus Neurolysis in Pancreatic Cancer: A Prospective Pilot Study of Safety Using 10 mL versus 20 mL Alcohol.** Diagnostic and Therapeutic Endoscopy. 2013; vol. 2013, Article ID 327036, 6 pages
62. EISENBERG, E. et al. **Neurolytic Celiac Plexus Block for Treatment of Cancer Pain: a meta-analysis.** Anesth Analg. 1995; 80:290-5
63. MANOJ K. et al. **Pearls & Oysters: Acute spinal cord infarction following endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis.** Neurology. 2012; 78; 57-59
64. SULTANA A, SMITH CT, CUNNINGHAM D et al. **Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer.** J Clin Oncol 2007; 25: 2607–2615.

65. CONROY T, DESSEIGNE F, YCHOU M et al. **FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.** N Engl J Med 2011; 364: 1817–1825.
66. NORDBY, T. et al. **Opportunities of improvement in the management of pancreatic and periampullary tumors:** Prospective evaluation of outcome from a multidisciplinary research program. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013; 48: 617–625
67. ARTIFON, E.L.A. et al. **Surgery or Endoscopy for Palliation of Biliary obstruction Due to Metastatic Pancreatic Cancer.** Am J Gastroenterol 2006;101: 2031–2037
68. AKINCI, D. et al. **Palliation of Malignant Biliary and Duodenal Obstruction with Combined Metallic Stenting.** Cardiovasc Intervent Radiol (2007) 30:1173–1177
69. MAOSHENG, D. et al. **Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer.** J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001, 8:367–373
70. WOO, S.M. et al. **Comparison of uncovered and covered stents for the treatment of malignant duodenal obstruction caused by pancreaticobiliary cancer.** Surg Endosc. 2013; 27:2031–2039
71. NASSIF, C. et al. **Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expandable metallic stents:** results of a multicenter study. Endoscopy. 2003; 35: 483-489
72. KIM, K.O., KIM, T.N. and LEE, H.C. **Effectiveness of combined biliary and duodenal stenting in patients with malignant biliary and duodenal obstruction.** Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2012; 47: 962–967
73. MOSS, A.C. et al. **Malignant distal biliary obstruction:** A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. Cancer Treatment Reviews. 2007; 33, 213– 221
74. MAIRE, F. et al. **Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas.** Am J Gastroenterol. 2006 Apr; 101 (4):735-42.
75. SMITH AC, et al. **Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction.** Lancet 1994; 344: 1655-1660
76. YOON, W.J. et al. **A comparison of covered and uncovered Wallstents for the management of distal malignant biliary obstruction.** Gastrointestinal Endoscopy. 2006, Vol 63, No. 7: 996-1000

77. K YEOH, M ZIMMERMAN, J CUNNINGHAM, et al. **Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis.** *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999, Vol 49, No. 4, Part 1, 466-471
78. TELFORD, J.J. et al. **A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction.** *Gastrointestinal Endoscopy*. 2010, Vol 72, No. 5, 907-914
79. LYONS, J.M. et al. **Operative procedures for unresectable pancreatic cancer: does operative bypass decrease requirements for postoperative procedures and in-hospital days?** *HPB* 2012, 14, 469–475
80. GURUSAMY KS, KUMAR S, DAVIDSON BR. **Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2.
81. LILLEMOR KD AND CAMERON JL, et al. **Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer?** A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1999, 230 (3):322-8; discussion 328-30.
82. VAN HEEK, N.T., et al. **The Need for a Prophylactic Gastrojejunostomy for Unresectable Periampullary Cancer: A Prospective Randomized Multicenter Trial With Special Focus on Assessment of Quality of Life.** *Ann Surg*. 2003; 238(6): 894–905.
83. AUSANIA, F. et al. **Double bypass for inoperable pancreatic malignancy at laparotomy: postoperative complications and long-term outcome.** *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94: 563–568
84. HAMADA, P. et al. **Duodenal metal stent placement is a risk factor for biliary metal stent dysfunction: an analysis using a time-dependent covariate.** *Surg Endosc*. 2013, 27:1243–1248
85. BUCHS, N. C., et al. **Robotic palliation for unresectable pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma.** *Int. J. Med. Robotics Comput. Assist. Surg*. 2011, 7: 60–65.
86. HOCKLEY JM, DUNLOP R, DAVIS RJ. **Survey of distressing symptoms in dying patients and their families in hospital and the response to a symptom control team.** *BMJ* 1988; 296:1715–17.
87. JEYARAMAN S, KATHIRESAN G, GOPALSAMY K. **Hospice: Rehabilitation in reverse.** *Indian J Palliat Care*. 2010; 16(3):111-6
88. BRUNO MJ, HAVERKORT EB, TIJSSEN GP, et al. **Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients**

**with unresectable cancer of the pancreatic head region.** Gut 1998; 42:92–6.

89. BOZZETTI F, ARENDS J, LUNDHOLM K et al. **ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition:** non-surgical oncology. Clin Nutr 2009; 28: 445–454.

90. BÖTTGER TC, et al. **Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma - what is necessary?** Oncology 1998; 55: 122-129









