
***MANEJO DA PANCREATITE OBSTRUTIVA CRÔNICA:
ENDOSCOPIA VERSUS CIRURGIA***

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: janeiro de 2021.

Autoria: Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.

Participantes: Pastor Joaquin Ortiz Mendieta, Guilherme Henrique Peixoto de Oliveira, Vitor Massaro Takamatsu Sagae, Mateus Pereira Funari e Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

Resumo

Dor é uma das manifestações com maior impacto na qualidade de vida dos pacientes com pancreatite crônica. Procedimentos endoscópicos e cirúrgicos se tornaram as opções mais efetivas para o tratamento desse sintoma, quando refratário as medidas farmacológicas. Devido a capacidade de agir no cerne da fisiopatologia dessa condição, que é o aumento da pressão intraductal nos casos de processos obstrutivos do ducto pancreático.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (Medline, Central Cochrane, Embase, LILACS/BVS e busca cinzenta) de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Os desfechos avaliados foram alívio da dor em médio e longo prazo, complicações e dias de internação. A avaliação dos vieses foi realizada por meio da ferramenta RoB2 e a qualidade das evidências por meio dos critérios do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria*).

As buscas no banco de dados identificaram 15.327 registros, dos quais foram selecionados três ECRs que foram incluídos e metanalisados.

Os procedimentos cirúrgicos mostraram resultados superiores aos da endoscopia em termos de alívio completo da dor em longo prazo. O número de complicações e tempo de internação em ambos os grupos foram semelhantes.

Palavras-chave: Pancreatite crônica; Endoscopia; Litotripsia; Cirurgia; Dor.

Órgão financiador

A presente Diretriz não possui órgão financiador.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse relevantes ao tema abordado.

Introdução

A pancreatite crônica é uma doença multifatorial de natureza fibroinflamatória que tem impacto negativo na qualidade e expectativa de vida⁽¹⁾. Se manifesta por dor abdominal, desnutrição e insuficiência pancreática tanto endócrina como exócrina. A etiologia dessa patologia é variada, podendo ser classificada como tóxica, metabólica, idiopática, genética, autoimune, pancreatite aguda recorrente, ou obstrutiva (TIGAR-0)^(2,3).

Entre as complicações da pancreatite crônica, as estenoses e calcificações no ducto pancreático principal estão associadas a dor abdominal, que é o sintoma mais comum e tem uma fisiopatologia pouco compreendida^(3,4,5). Embora os processos obstrutivos sejam a principal causa da dor, existem outras condições que devem ser sempre consideradas como, complicações locais (pseudocisto) e neoplasia, além de alterações neuropáticas⁽²⁾.

Os procedimentos endoscópicos e cirúrgicos, têm como objetivo o alívio da dor e o tratamento de complicações locais⁽⁶⁾. O tratamento endoscópico atua aliviando a pressão intraductal por meio de dilatação pneumática das estenoses do ducto pancreático principal (MPD) seguido da colocação de um ou mais stents. Remoção dos cálculos, quando necessário, por litotripsia extracorpórea por ondas de choque (ESWL) e/ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP)⁽⁴⁾. A terapia cirúrgica pode ser classificada em procedimentos de descompressão, ressecção ou mistos; estes serão realizados de acordo com as características do paciente, alterações anatômicas da glândula pancreática e seu sistema ductal^(7,8,9).

Nosso objetivo, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, é reunir as evidências encontradas na literatura e comparar os procedimentos endoscópicos e cirúrgicos no manejo da pancreatite obstrutiva crônica, no que concerne o alívio da dor, complicações e tempo de internação.

Métodos

Seleção dos dados feita em bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed); Excerpta Medica (EMBASE); Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), também foram realizadas pesquisas manuais e de literatura cinza.

Os critérios de elegibilidade foram: ensaios clínicos randomizados comparando terapia endoscópica (associada ou não à litotripsia) versus cirurgia para o tratamento de pancreatite crônica em pacientes maiores de 18 anos, com dilatação do ducto pancreático principal, associada a estenose proximal, ou à presença de cálculos nele, com ou sem aumento do volume da cabeça do pâncreas. Os critérios de exclusão foram: estudos que comparem outro tipo de terapia diferente das mencionadas nos critérios de inclusão, ou estudos que incluam patologias neoplásicas.

Os estudos selecionados foram todos ECRs (tabela 1) e os riscos de viés foram definidos pela versão 2 da ferramenta de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB2)⁽¹⁰⁾ (tabela 2). A qualidade da evidência, expressa em alta, moderada, baixa e muito baixa, foi avaliada utilizando os critérios objetivos de GRADE para cada um dos resultados pré-especificados usando

GRADEpro - Ferramenta de Desenvolvimento de Diretrizes software (McMaster University, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontário, Canadá) conforme tabela 3.

Os dados de interesse extraídos dos estudos selecionados foram metanalisados por meio do software RevMan (Review Manager Software versão 5.4 - Cochrane Collaboration Copyright® 2020).

Resultados

Durante a busca inicial, um total de 15.327 registros foram identificados. Após a retirada de duplicados, avaliação de títulos e resumos e leitura integral de 13 estudos, foram selecionados 3 estudos^(11,12,13) na tabela 1. A figura 1 (fluxograma Prisma) mostra o processo de seleção.

1. Alívio da dor

1.1. Alívio completo da dor

Diferença significativa no alívio da dor a longo prazo em favor do grupo de cirurgia (RD 0,19; IC 95% 0,03, 0,35; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$)^(12,13) na figura 2. Alta qualidade de evidência (GRADE) na tabela 3. Nenhuma diferença significativa foi observada no meio prazo (RD 0,14; IC 95% -0,01, 0,28; $p = 0,07$; $I^2 = 0\%$)^(14,11) na figura 2. Alta qualidade de evidência (GRADE) na tabela 3.

1.2. Alívio parcial da dor

Nenhuma diferença estatística foi observada na avaliação dos subgrupos. Alívio parcial da dor no médio prazo (RD 0,11; IC de 95% -0,04, 0,25; $p = 0,15$; $I^2 = 0\%$)^(11,14) na figura 3. Qualidade moderada de evidência (GRADE) na tabela 3. Alívio parcial no longo prazo (RD 0,07; IC 95% -0,10, 0,24; $p = 0,42$; $I^2 = 0\%$)^(12,13) na figura 3. Baixa qualidade de evidência (GRADE) na tabela 3.

2. Complicações

Sem diferença significativa no médio prazo (RD 0,05; IC 95% -0,10, 0,21; $p = 0,50$; $I^2 = 48\%$)^(11,14) na figura 4. Baixa qualidade de evidência (GRADE) na tabela 3.

3. Dias de hospitalização

Sem diferença significativa no médio prazo (MD -1,02; IC de 95% -2,61, 0,58; $p = 0,21$; I² = 0%)^(11,14) na figura 5. Alta qualidade de evidência (GRADE) na tabela 3.

Discussão

A terapia endoscópica (associada ou não a ESWL) e a cirurgia, por meio procedimentos de drenagem, ressecção ou mistos, são opções amplamente utilizadas para o tratamento da dor decorrente de pancreatite crônica, ambos os tratamentos focados no alívio da pressão intraductal pancreática, sem levar em consideração outros mecanismos que podem causar este sintoma⁽¹⁵⁾. O que justifica o número de pacientes que não alcançam o alívio completo ou parcial deste sintoma nos dois tipos de terapia.

Em nossa análise, estudos randomizados mostraram que os procedimentos cirúrgicos tiveram melhores resultados que a endoscopia, com diferença significativa, quanto ao alívio completo da dor quando comparados seus resultados no longo prazo, e nenhuma diferença estatística foi encontrada no médio prazo; isso pode ser devido principalmente às recidivas em longo prazo observadas em parte dos casos submetidos à terapia endoscópica, ao contrário da cirurgia, em que há uma alteração anatômica permanente, que além da descompressão da glândula, realiza uma ampla anastomose com a alça intestinal, reduzindo a chance de recorrência de estenose ou impactação de cálculos na mesma.

Embora não tenha sido motivo de análise no presente estudo, um dos ensaios clínicos relata taxas semelhantes de alívio da dor quando uma desobstrução completa do ducto pancreático foi alcançada com terapia endoscópica, com ou sem a aplicação de ESWL⁽¹¹⁾, então acreditamos que pode ser realizada em primeira instância em casos selecionados, que têm a possibilidade de se chegar à desobstrução completa, pois se não aliviar a dor de causa obstrutiva, uma cirurgia de drenagem não teria benefício adicional para esse sintoma; então a cirurgia pode ser realizada quando houver recorrência de estenose ou litíase, ou em caso de falha no tratamento endoscópico.

Em relação às complicações, nenhuma diferença estatística foi obtida no médio prazo^(11,14). A comparação de longo prazo não foi possível devido à falta de dados, uma vez que são relatados apenas em um dos estudos randomizados⁽¹²⁾. Embora o tratamento cirúrgico seja mais invasivo e mais complicações sejam esperadas, como infecção da ferida, deiscências ou fístulas, geralmente exige um único procedimento, ao contrário da endoscopia, que requer vários procedimentos, levando a uma maior chance de complicações, como exacerbações de pancreatite, colecistite,

sangramento ou colangite. Apenas um dos estudos relata uma morte prematura, 4 dias após ESWL, causada por uma úlcera duodenal perfurada em um paciente em uso de anti-inflamatórios não esteroidais⁽¹⁴⁾.

Não houve diferença estatística na média de dias de internação a médio prazo^(11,14) e não foi possível metanalisar este resultado a longo prazo. Apesar de a terapia endoscópica ser um procedimento ambulatorial, em alguns casos, as internações foram relacionadas a complicações. Devemos citar também que um dos estudos relatou no braço da endoscopia, além das internações pelas complicações citadas, internações para procedimentos cirúrgicos, que eram realizados em caso de falha do tratamento endoscópico⁽¹¹⁾.

Este estudo tem algumas limitações a serem mencionadas, como a diferença em termos de tempo de seguimento, características do paciente e tipos de tratamento realizados entre os estudos, sendo um deles que exclui pacientes com aumento do volume da cabeça do pâncreas⁽¹²⁾. Também há diferenças quanto ao tipo de litotripsia; observando um estudo em que a ESWL não foi realizada em nenhum caso de litíase no ducto pancreático principal, ao contrário, realizaram apenas litotripsia mecânica⁽¹³⁾; a ESWL pode ser realizada como CPRE em regime ambulatorial e, além de resolver a obstrução do cálculo, pode estar relacionada a alterações na nocicepção, aliviando a dor por meio de algum efeito nos nervos intrapancreáticos⁽¹⁶⁾; apesar disso, a cirurgia continua a ser superior à CPRE, mesmo quando associada a ESWL, provavelmente devido aos procedimentos de ressecção. Porém, sabemos que é uma doença multifatorial e de difícil tratamento, com respostas diferentes para cada tipo de abordagem; além disso, cada estudo apresenta, individualmente, populações homogêneas entre os grupos, observando alta qualidade das evidências em 3 ensaios clínicos randomizados.

Em conclusão, no tratamento da pancreatite obstrutiva crônica, os procedimentos cirúrgicos mostraram resultados superiores à endoscopia em termos de alívio da dor em longo prazo. O número de complicações e o tempo de hospitalização em ambos os grupos foram semelhantes.

Recomendação

Em pacientes com dor por pancreatite obstrutiva crônica, a cirurgia tem mostrado melhores resultados em longo prazo, portanto recomenda-se como tratamento de escolha. Porém, nos casos em que haja probabilidade de resolução do quadro obstrutivo com a terapia endoscópica, esta pode ser considerada como primeira opção e, em caso de recorrência ou falha terapêutica, recorrer à cirurgia sem demora.

Referências

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2015 Dec;53(12):1447–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26666283>.
2. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Research* [Internet]. 2018;7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29946424>.
3. Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2019;10(6):e00027. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166201>.
4. Udd M, Kylänpää L, Kokkola A. The Role of Endoscopic and Surgical Treatment in Chronic Pancreatitis. *Scand J Surg* [Internet]. 2020 Mar;109(1):69–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32192421>.
5. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm M-L, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* [Internet]. 2008 Nov;57(11):1616–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18566105>.
6. Nguyen-Tang T, Dumonceau J-M. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jun;24(3):281–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510829>.
7. Shanbhogue KP, Pourvaziri A, Jeyaraj SK, Kambadakone A. Endoscopic and surgical treatment options for chronic pancreatitis: an imaging perspective. *Abdom Radiol (New York)* [Internet]. 2020;45(5):1397–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31707437>.
8. Hafezi-Nejad N, Singh VK, Johnson SI, Makary MA, Hirose K, Fishman EK, et al. Surgical approaches to chronic pancreatitis: indications and imaging findings. *Abdom Radiol (New York)* [Internet]. 2016;41(10):1980–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207476>.
9. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. 17(5):720–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734722>.

10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019;366:l4898. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31462531>.
11. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley J-W, Ahmed Ali U, et al. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020;323(3):237–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31961419>.
12. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Nov;141(5):1690–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21843494>.
13. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* [Internet]. 2003 Jul;35(7):553–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12822088>.
14. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EAJ, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Feb 15;356(7):676–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301298>.
15. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut* [Internet]. 2019;68(8):1343–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31129569>.
16. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 Jun;144(6):1282-91.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622138>.

Tabelas e figuras

Tabela 1. Características dos estudos

AUTOR	YEAR	STUDY DESIGN	FOLLOW UP TIME	PATIENT	INTERVENTION/ COMPARISON	PROCEDURE PERFORMED	OUTCOMES				
							PAIN RELIEF		Technical Success	Complications	Days of hospitalization
							Complete	Partial			
Issa Y	2020	RCT	18 months	88	44 ENDOSCOPY	44 optimal medical treatment: 2 successful, 42 failed. 22 ESWL, 32 dilatation, 29 endoscopy stent. 13 converted to surgery	8	8		11	10 +-4.91
					44 SURGERY	24 A lateral pancreateojejunostomy; 15 duodenum-preserving pancreatic head resection; 1 distal pancreatectomy; 1 pylorus preserving pancreatoduodenectomy; 3 refused surgery	12	11		12	11 +-2.32
Cahen	2011	RCT	2 years	39	19 ENDOSCOPY	16 lithotripsy, 15 Balloon dilation and stent	3	3	10	11	8 +-36.98
					20 SURGERY	18 pancreateicojejunostomy, 1 Whipple procedure, 1 Frey procedure	8	7	20	7	11 +-15.61
			7 years	39	19 ENDOSCOPY	9 recurrent stenosis: 3 endoscopy, 6 converted to surgery	4	2	6	9	13 +-67.87
					20 SURGERY	1 tail resection	8	4	18	1	11 +-98.18
Dité	2003	RCT	5 years	72	36 ENDOSCOPY	sphincterotomy, dilation, stenting, mechanical lithotripsy	5	17			
					36 SURGERY	duodenum preserving pancreatic head resection, Partington - Rochele, hemipancreatoduodenectomies, distal pancreatectomies,	12	19			

RCT: Randomized clinical trial; ESWL: Extracorporeal shock wave lithotripsy

Tabela 2. Rob 2 Risk of Bias Assessment

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall			
Issa 2020	+	+	+	+	?	!		+	Low risk
Cahen 2011	+	+	+	+	+	+		?	Some concerns
Cahen 2007	+	+	+	+	+	+		-	High risk
Dité 2003	-	?	+	?	+	-			

Tabela 3. GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ENDOSCOPY	SURGERY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Complete pain relief - Middle term												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	11/63 (17.5%)	20/64 (31.3%)	not estimable	140 fewer per 1.000 (from 280 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Complete pain relief - long term												
2	randomised trials	not serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	9/55 (16.4%)	20/56 (35.7%)	not estimable	190 fewer per 1.000 (from 350 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Partial pain relief - Middle term												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	11/63 (17.5%)	18/64 (28.1%)	not estimable	110 fewer per 1.000 (from 250 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Partial pain relief - Long term												
2	randomised trials	not serious ^b	not serious	not serious	very serious ^c	none	19/55 (34.5%)	23/56 (41.1%)	not estimable	70 fewer per 1.000 (from 240 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	
Complications - Middle term												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	very serious ^c	none	22/63 (34.9%)	19/64 (29.7%)	not estimable	50 fewer per 1.000 (from 210 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	
Days of hospitalization - Middle term												
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	63	64	-	MD 1.02 lower (2.61 lower to 0.58 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

- Bias in selection of the reported result
- Bias in randomization
- Wide confidence interval

Figura 1. PRISMA flow diagram

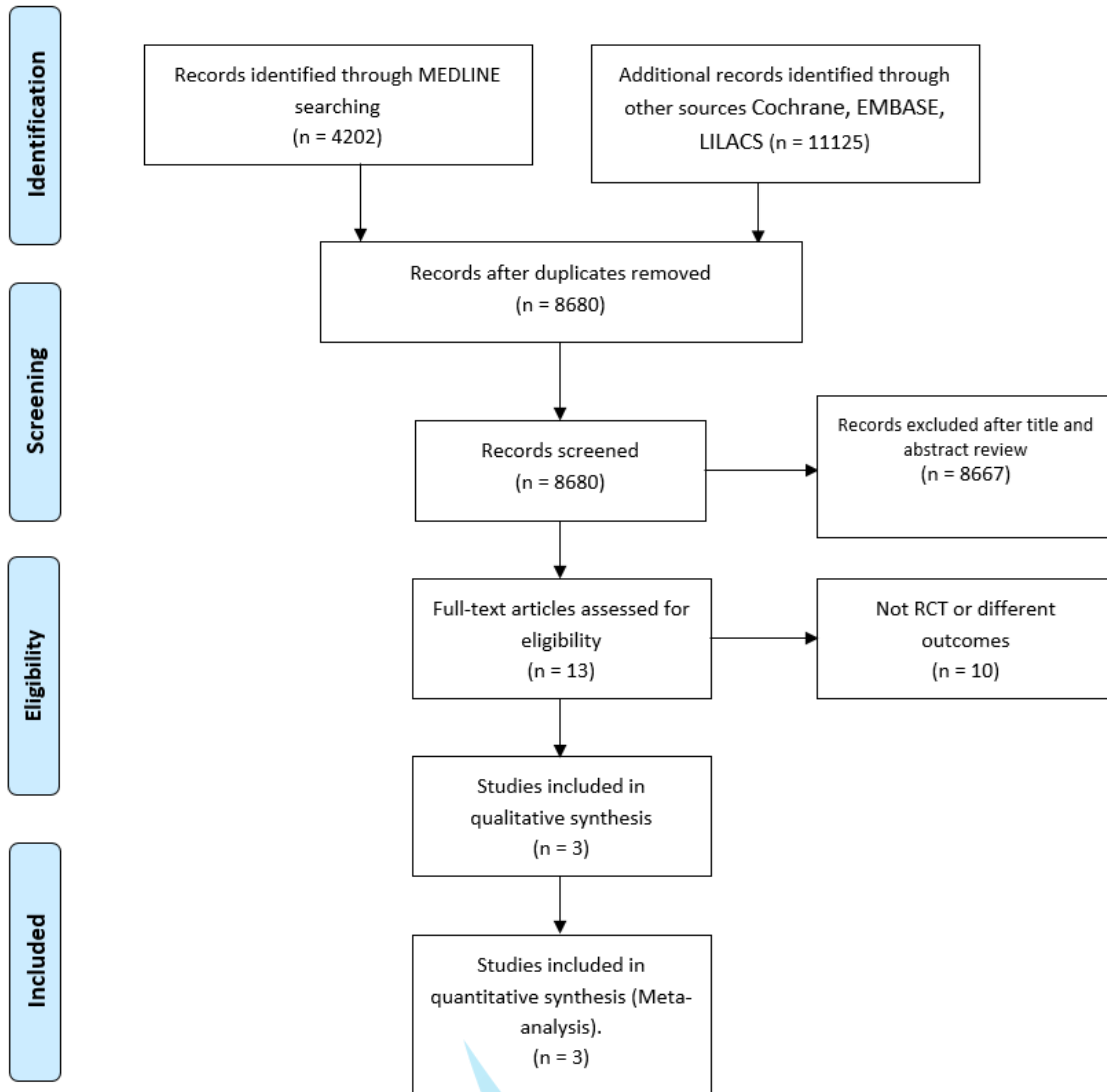


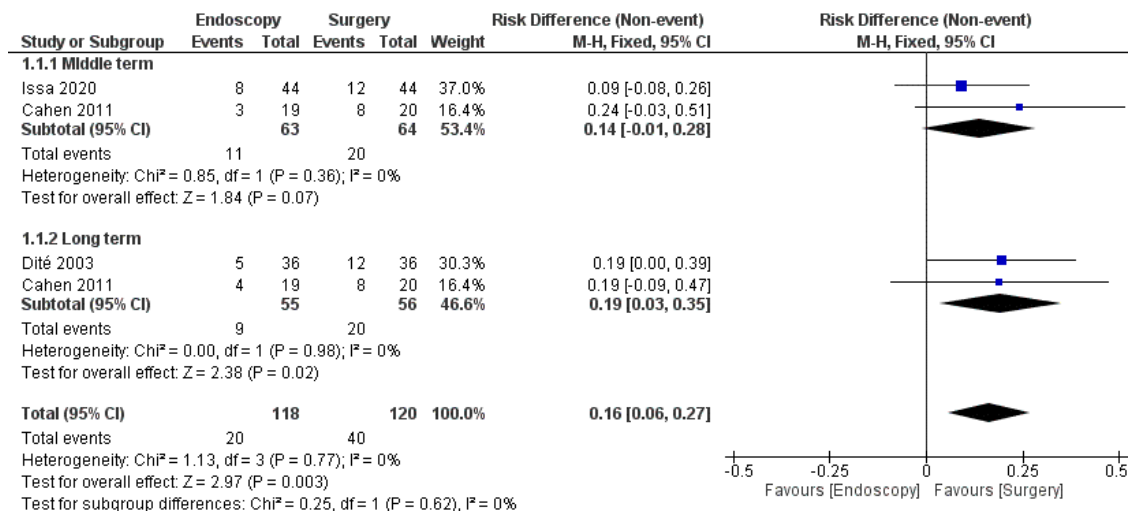
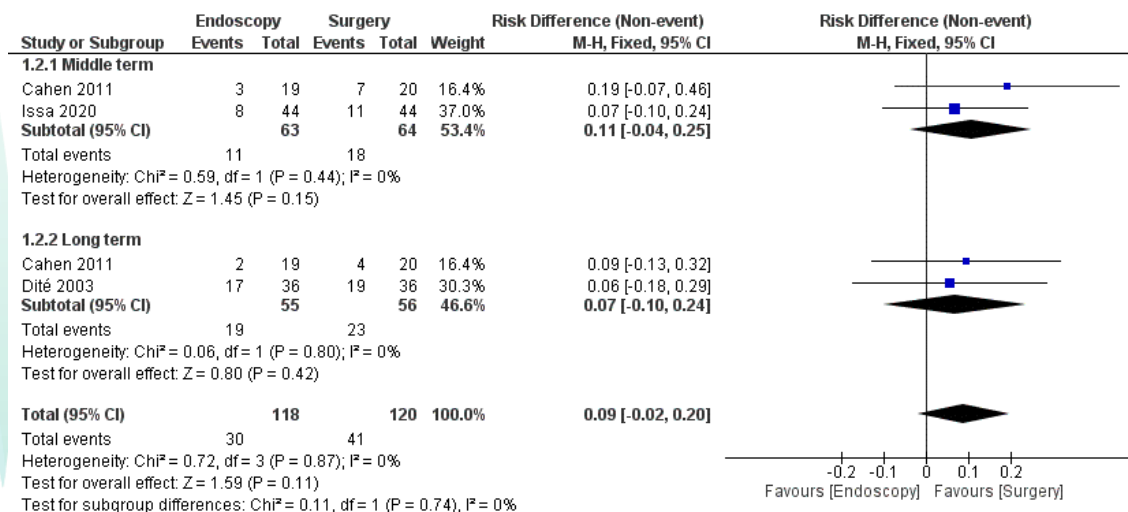
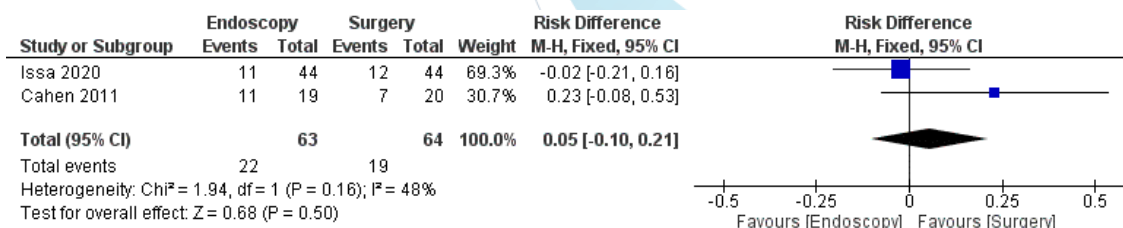
Figura 2. Forest plot – melhora completa da dor

Figura 3. Forest plot – melhora parcial da dor

Figura 4. Forest plot – complicações


Figura 5. Forest plot – dias de hospitalização

