UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Jorge Resende Lopes Júnior

Estudo do custo-efetividade do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática mediante comparação entre as abordagens laparotômica e endoscópica

Ribeirão Preto
2016

Jorge Resende Lopes Júnior

Estudo do custo-efetividade do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática mediante comparação entre as abordagens laparotômica e endoscópica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do 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
2016

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

Lopes Júnior, Jorge Resende

Estudo do custo-efetividade do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática mediante comparação entre as abordagens laparotômica e endoscópica
124p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

Obstrução biliar. Câncer de pâncreas. Tumores da confluência biliopancreática. Derivação biliar. Derivação gástrica. Colangite. Prótese biliar. Análise de custo. Análise econômica em saúde.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Jorge Resende Lopes Júnior

Estudo do custo-efetividade do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática mediante comparação entre as abordagens laparotômica e endoscópica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do 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: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Ao querido tio José, que sempre me incentivou e acreditou em minha capacidade.

Aos meus pais Jorge e Rosa pelo amor incondicional e ensinamentos da vida.

Aos meus irmãos Marcelo e Ana Teresa, por serem meus melhores amigos e confidentes.

À Mariana por ser minha companheira, fonte de carinho e inspiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus por dar-me a vida e seus propósitos.

À querida família: minha mãe, Rosa Helena, meu pai, Jorge, meus irmãos Marcelo, Ana Teresa e Marco Tullio pelo amor, paciência, aprendizados moral, pessoal e profissional; pelos estímulos e por serem meu grande alicerce na vida.

À minha amada Mariana, pelo carinho e amor constantes, pela paciência e incentivos sempre cedidos, além de me trazer novos objetivos e sonhos.

Ao meu orientador, Prof. José Sebastião, pelos ensinamentos, incentivos e confiança.

Aos grandes Mestres e exemplos na vida médica: meu pai Jorge Resende, tios José Resende (in memoriam) e Aluízio Prata (in memoriam) e professores João Gilberto Rodrigues da Cunha, Lineu José Miziara (in memoriam), Joaquim Pereira Paes, Rosimar Alves Querino, José Sebastião dos Santos e José Eduardo Brunaldi.

Aos verdadeiros amigos, sempre presentes, com apoio, incentivo e alegria.

Aos professores, Ajith Kumar Sankarankutty, Ênio David Mente, Orlando de Castro e Silva Jr, Rafael Kemp, Wilson Salgado Jr e Maria Eulália Lessa do Valle Dallora, amigos e chefes da Divisão de Cirurgia Digestiva, pelos conhecimentos e experiências compartilhados.

A todos os professores, pelos ensinamentos transmitidos e fundamentos éticos e profissionais construídos.

Aos amigos e colegas Médicos Assistentes e Residentes em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Cirurgia Geral, pelo apoio e força, em especial ao amigo Matheus Leite Rolim pelo auxílio na coleta de dados desta Tese e à Tatiana Reis Icuma, pelo empenho nos estudos estatísticos.

Aos funcionários do Serviço de Endoscopia Digestiva, do Centro Cirúrgico e do Departamento de Cirurgia e Anatomia, pela ajuda e apoio em momentos diversos, em especial, às senhoras Maria de Fátima Souza e Izabel Vieira.

A todos os membros do Serviço de Arquivo Médico e Estatística e da Seção de Gestão de Custos do Hospital das Clínicas.

RESUMO

RESUMO

LOPES JÚNIOR, J. R. **Estudo do custo-efetividade do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática mediante comparação entre as abordagens laparotômica e endoscópica.** 2016. 124 fl. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.

Introdução: A escolha da via de acesso para tratamento paliativo da obstrução biliar nos tumores da confluência biliopancreática (TCBP) permanece incerta para os pacientes com baixo risco anestésico-cirúrgico ou longa expectativa de vida. **Objetivo**: Estudar a influência da derivação biliar mediante abordagem laparotômica e endoscópica nos resultados assistenciais e nos custos do tratamento paliativo dos TCBP. **Método**: Estudo coorte retrospectivo de prontuários dos pacientes portadores de TCBP submetidos ao tratamento paliativo endoscópico ou cirúrgico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de 2002 a 2013, com análise de variáveis epidemiológicas, clínicas e assistenciais e dos custos. **Resultados**: Dentre os 150 pacientes com TCBP estudados, 92 (61,33%) foram submetidos à derivação das vias biliares por laparotomia (TL) e 58 (38,66%) por via endoscópica (TE), onde a prótese plástica foi utilizada na maioria dos casos (N = 38, 65,51%). Os grupos foram homogêneos para a maioria das variáveis epidemiológicas e clínicas antes dos procedimentos. As taxas de complicações precoces foram equivalentes na comparação dos grupos (55,17% para TE e 40,1% para TL), porém as complicações tardias foram mais frequentes no grupo TE (20,68% para TE e 10,34% para TL), o que se associou principalmente às recorrências das obstruções biliares. As curvas de sobrevida foram menores para TE. Não houve diferença significativa entre o custo mediano por procedimento no grupo TE (R$2.861,00) e TL (R$3.427,00) (p=0,3253). Por outro lado, o custo mediano total para o grupo TE (R$8.586,00) foi menor que o do grupo TL (R$12.810,00) (p=0,0001). **Conclusão**: a combinação das vantagens das duas modalidades de tratamento paliativo para os TCBP (maior sobrevida e eficácia na redução da colestase no grupo TL e menores tempo de internação e custo global no grupo TE) é uma meta a ser atingida e o acesso videolaparoscópico é uma alternativa a ser explorada.

Palavras-chave: Obstrução biliar. Câncer ampolar. Câncer de pâncreas. Tumores da confluência biliopancreática. Derivação biliar. Derivação gástrica. Colangite. Prótese biliar. Análise de custo. Análise econômica em saúde.

ABSTRACT

ABSTRACT

LOPES JÚNIOR, J. R. Study of cost-effectiveness of **the palliative treatment of tumors from the biliopancreatic confluence, by comparing the laparotomic and endoscopic approachs.** 2016. 124 sh. Thesis (Masters). School of Medicine. University of São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.

Introduction: the advanced tumors of the biliopancreatic confluence (TCBP) often present with biliary obstruction, which can receive palliative treatment, through laparotomy, laparoscopy or endoscopy. **Objective:** to study the influence of laparotomic and endoscopic approaches in care results and costs of the palliative treatment of TCBP. **Method:** retrospective coorte study of medical records of patients with TCBP undergoing to the endoscopic and / or laparotomic palliation at the Hospital of Clinics of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (HCFMRP-USP), from 2002 to 2013 with analysis of epidemiological variables, clinical, care and treatment costs. **Results:** among the 150 patients with TCBP studied, 92 (61.33%) underwent biliary bypass by laparotomy (TL) and 58 (38.66%) endoscopically (TE). The groups were homogeneous for most of the epidemiological and clinical variables before the procedures. The rates of early complications were similar between the groups (55.17% for TE and 40.1% for TL), but late complications were more frequent in the TE group (20.68% for TE and 10.34% for TL), which was mainly associated with the recurrence of biliary obstruction. The survival curves were lower for TE. The median cost of the procedure in the TE group (R$ 2,861.00) wasn´t different from TL (R$ 3,427.00) (p = 0,3253). On the other hand, the median total cost for the TE group (R$ 8,586.00) was lower than the TL group (R$ 12,810.00) (p = 0,0001). **Conclusion:** the combination of the advantages of the two methods of palliative treatment for TCBP (greater efficacy in reducing cholestasis in the TL group and lower length of stay and the overall costs in the TE group) is a goal to be achieved, and the laparoscopic access is an alternative to be explored.

Keywords: Biliary obstruction. Ampullary cancer. Pancreatic cancer. Tumors of the biliopancreatic junction. Biliary bypass. Gastric bypass. Cholangitis. Biliary stent. Cost analysis. Economic analysis in health.

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
5-FU	5-fluorouracil
ABC	"*Activity Based Costing*"
AJCC	"*American Joint Committee on Cancer*"
AMS	Artéria mesentérica superior
ASA	"*American Society of Anesthesiology*"
AVE	Acidente vascular encefálico
CA	Antígenos carbohidratados
CC	Colangiocarcinoma
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetros
CP	Câncer de pâncreas
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CRNM	Colangioressonância nuclear magnética
CT	Tomografia computadorizada
DM II	Diabete melito tipo II
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ef TE	Efeitos no grupo de tratamento endoscópico
ef TL	Efeitos no grupo de tratamento laparotômico
EUS	Ultrassonografia endoscópica
FDA	"*Food and Drug Administration*"
FDG	F-2 fluoro-2-desoxi-D-glucose
Fr	*French* (unidade de medida)
GEM	Gencitabina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INR	"*International normalized ratio*"
mm	Milímetros
N	Número de casos
N^1	Número total de exames por imagem
NAV	Neoplasia da ampola de Vater
NCCN	"*National Comprehensive Cancer Network*"
NCI	"*National Cancer Institute*"
p	p valor – significância estatística
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
$Prop^1$	Proporção entre o número de exames realizados e o número de pacientes
R$	Reais
RNM	Ressonância nuclear magnética
SAME	Serviço de arquivo médico e estatística
SUS	Sistema Único de Saúde
TCBP	Tumores da confluência biliopancreática

TCE	Taxa de custo-efetividade
TE R$	Custo total do grupo de tratamento endoscópico
TE	Tratamento paliativo endoscópico
TL	Tratamento paliativo laparotômico
TL R$	Custo total do grupo de tratamento laparotômico
TM	*Trademark*
TNE	Tumor neuroendócrino
TVP	Trombose venosa profunda
US	Ultrassonografia
vs.	*Versus*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes com TCBP segundo o principal tipo de procedimento paliativo realizado, no HCFMRP-USP (2002 a 2013 62

Gráfico 2 – Distribuição temporal dos casos de TCBP segundo o tipo de procedimento paliativo realizado, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 62

Gráfico 3 – Distribuição dos grupos TE e TL quanto ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira avaliação no Serviço de Cirurgia Digestiva do HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013 63

Gráfico 4 – Valores séricos medianos de bilirrubina direta nos pacientes com TCBP, antes e depois do tratamento paliativo, segundo os grupos TE e TL, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 67

Gráfico 5 – Valores séricos medianos de bilirrubina direta nos pacientes com TCBP, antes e depois da instituição do tratamento paliativo, segundo o tipo de prótese biliar introduzida pela via endoscópica (TE), no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 68

Gráfico 6 – Distribuição do grupo TL segundo a proposta de tratamento inicial para os pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 71

Gráfico 7 – Distribuição do grupo TE segundo o tipo de prótese biliar utilizada para pacientes com TCBP submetidos ao tratamento paliativo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 72

Gráfico 8 – Duração das internações e reinternações, para pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, por via endoscópica e laparotômica, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 77

Gráfico 9 - Taxas de complicações nos pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, de acordo com o grupo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 78

Gráfico 10 – Taxas de mortalidade, total, precoce e tardia, para os grupos “geral”, TE e TL, naqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 84

Gráfico 11 – Curva global de sobrevida (TE e TL) para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 85

Gráfico 12 – Curva de sobrevida entre os grupos TE e TL para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 85

Gráfico 13 – Curva de sobrevida para os grupos TL e TE correlacionado com o tipo de prótese biliar utilizada durante a paliação para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 86

Gráfico 14 – Distribuição dos grupos segundo as taxas de sobrevida para 6 meses, 1 e 3 para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 86

Gráfico 15 – Curva de sobrevida global correlacionada com a classificação de ASA para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 87

Gráfico 16 – Curva de sobrevida global correlacionada com a ocorrência (ou não) de complicações (precoces ou tardias) após a instituição do procedimento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 88

Gráfico 17 – Curva de sobrevida global correlacionada com a ocorrência (ou não) de colangite (branda ou grave) após a instituição do procedimento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 88

Gráfico 18 – Distribuição dos Grupos TE e TL segundo os custos total e por procedimento para cada paciente submetido à paliação dos TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 90

LISTA DE QUADROS

Página

Quadro 1 - Classificação TNM e estadiamento do carcinoma da ampola de Vater, segundo o AJCC 16

Quadro 2 - Classificação TNM e estadiamento do carcinoma duodenal segundo o AJCC 16

Quadro 3 - Classificação TNM e estadiamento do colangiocarcinoma distal, segundo o AJCC 17

Quadro 4 - Classificação TNM e estadiamento do câncer de pâncreas segundo o AJCC 17

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Distribuição dos grupos geral, TE e TL segundo aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 65

Tabela 2 – Aspectos laboratoriais dos pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, pelas vias laparotômica ou endoscópica, no período de 2002 a 2013, no HCFMRP-USP 66

Tabela 3 – Distribuição dos grupos TE e TL segundo os exames / procedimentos de diagnóstico por imagem realizados nos pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 68

Tabela 4 – Critérios para a irressecabilidade relacionados para os pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 70

Tabela 5 - Aspectos técnicos do tratamento endoscópico (acesso às vias biliares, motivação para o insucesso no primeiro exame endoscópico e indicações de realização de mais de um procedimento) para pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 74

Tabela 6 - Proporção do número total de procedimentos por grupos em pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 75

Tabela 7 - Número de procedimentos, características das internações e das reinternações, procedimentos ambulatoriais e necessidade de supervisão por anestesiologista, para pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 76

Tabela 8 - Taxas de complicações precoces e tardias no grupo de tratamento endoscópico, segundo o tipo de prótese biliar empregada, nos pacientes com TCBP tratados no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 82

Tabela 9 – Distribuição dos grupos segundo os desfechos clínicos e as principais causas de óbitos documentadas nos prontuários após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013). 82

Tabela 10 – Distribuição dos grupos “Geral”, TE e TL segundo os custos “globais”, “totais” e “por procedimento” após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 89

Tabela 11 – Distribuição dos grupos TE e TL segundo suas taxas de custo-efetividade segundo o tempo de internação hospitalar e a ocorrência de complicações precoces e tardias após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 91

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 – A região da confluência biliopancreática e suas principais correlações anatômicas 04

Figura 2 – Duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica e reconstrução com anastomoses pancreato-jejunal, hepático-jejunal e duodeno-jejunal, todas término-laterais 20

Figura 3 – Hepático-jejuno-anastomose latero-lateral também utilizada para a paliação dos casos de TCBP com obstrução biliar, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 70

Figura 4 – Próteses biliares metálica (A) e plástica (B) utilizadas para a paliação dos casos de TCBP com obstrução biliar, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 73

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Página

Fluxograma 1 – Triagem e seleção dos casos submetidos às derivações laparotômica e/ou endoscópica das vias biliares e/ou do trato digestivo, para a constituição dos grupos para a pesquisa, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 46

Fluxograma 2 – Cálculo da taxa de custo-efetividade entre os grupos TE e TL 57

Fluxograma 3 – Distribuição das complicações precoces e tardias no grupo TL segundo suas indicações e o tipo de abordagem, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 79

Fluxograma 4 – Distribuição das complicações precoces e tardias no grupo TE segundo suas indicações e o tipo de abordagem, no HCFMRP-USP (2002 a 2013) 80

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 4

2. REVISÃO DA LITERATURA 8

2.1. Os tumores da confluência biliopancreática 8

2.2. Diagnóstico e estadiamento dos tumores da confluência biliopancreática 11

2.3. O Tratamento dos tumores da confluência biliopancreática 18

2.4. A paliação dos tumores da confluência biliopancreática 24

2.5. A análise Econômica em saúde 36

3. OBJETIVOS 42

3.1. GERAL 42

3.2. Específicos 42

4. PACIENTES E MÉTODOS 44

4.1. DESENHO DO ESTUDO 44

4.2. REVISÃO DA LITERATURA SOBRE TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA 44

4.3. REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A PALIAÇÃO DOS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA 44

4.4. REVISÃO DA LITERATURA SOBRE ANÁLISE DE CUSTO 45

4.5. TRIAGEM E SELEÇÃO DOS CASOS DE TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA 45

4.5.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 46

4.5.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 47

4.6. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS, FORMULAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA E COLETA DOS DADOS 48

4.7. ELABORAÇÃO E ANÁLISE DE CRITÉRIOS QUE COMPÕEM O PERFIL DOS GRUPOS 49

4.8. ANÁLISE DOS ASPECTOS TÉCNICOS E CLÍNICOS PARA A CARACTERIZAÇÃO ESPECÍFICA DOS GRUPOS DE TRATAMENTOS LAPAROTÔMICO E ENDOSCÓPICO 51

4.9. ANÁLISE DOS ASPECTOS ASSISTENCIAIS DE SAÚDE, DE COMPLICAÇÕES E DE ÓBITOS RELACIONADOS AOS MÉTODOS DE PALIAÇÃO DOS TCBP 52

4.10. ANÁLISE ECONÔMICA 55

4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA 57

4.12. COMITÊ DE ÉTICA 60

5. RESULTADOS 62

5.1 PERFIL GERAL DOS GRUPOS 62

5.2 CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS ESPECÍFICOS DO GRUPO DE TRATAMENTO POR LAPAROTOMIA (TL) 70

5.3 CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS ESPECÍFICOS DO GRUPO DE TRATAMENTO ENDOSCÓPICO (TE) 71

5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS QUANTO AO NÚMERO DE PROCEDIMENTOS E AOS REGIMES DE ASSISTÊNCIA HOSPITALAR OU AMBULATORIAL 75

5.5 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS SEGUNDO AS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AOS PROCEDIMENTOS EXECUTADOS 77

5.6 CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS 82

5.7 ANÁLISE ECONÔMICA 88

6. DISCUSSÃO 93

7. CONCLUSÃO 101

8. REFERÊNCIAS.....103

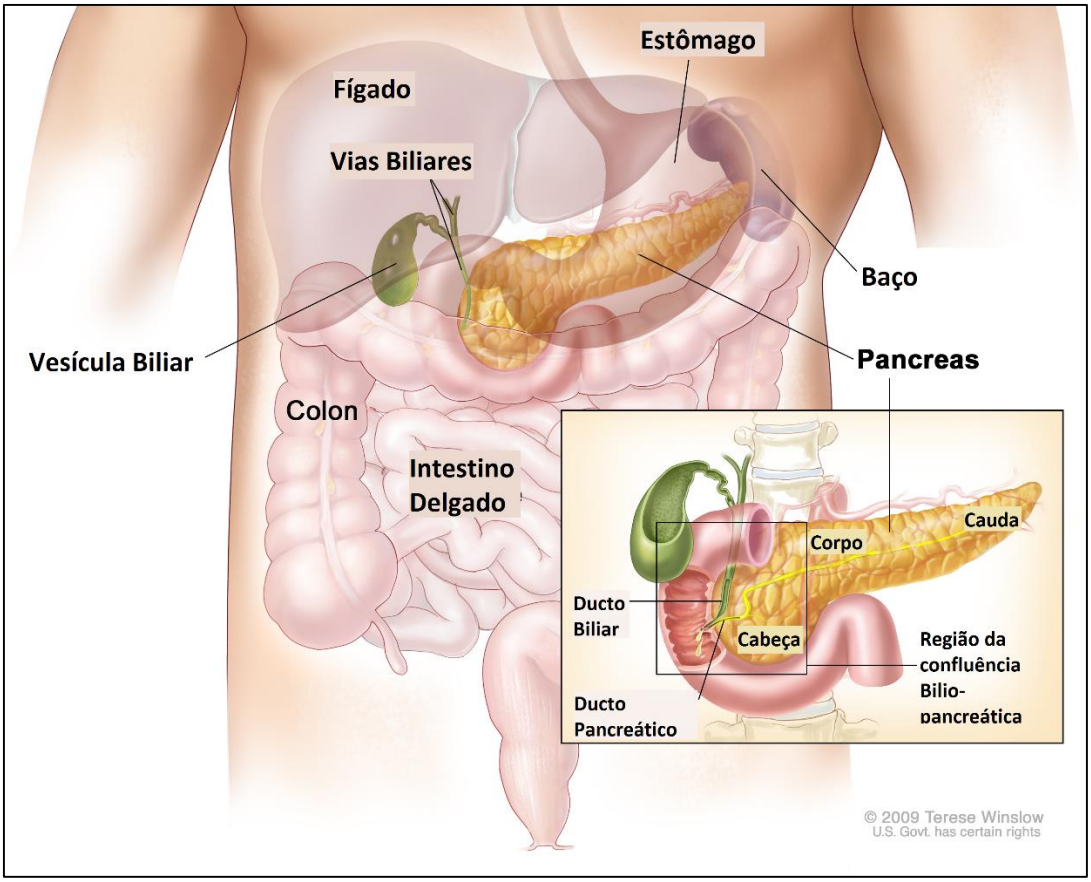
9. ANEXOS.....117

10. APÊNDICES.....119

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A região da confluência biliopancreática é constituída principalmente pela porção intra-pancreática das vias biliares, pela cabeça do pâncreas, pela ampola de Vater (com os esfíncteres biliar, pancreático e de Oddi), pela porção peripancreática do duodeno, pela papila duodenal e por diversas outras estruturas vasculares, nervosas e linfáticas (figura 1). Nessa região, podem ocorrer algumas neoplasias conhecidas como, os tumores da confluência biliopancreática (TCBP), os quais compreendem o tumor da cabeça pancreática, o colangiocarcinoma distal (porção intrapancreática do colédoco), o tumor da ampola de Vater e o carcinoma duodenal. Essas neoplasias e os seus tipos histológicos têm incidências distintas, são diagnosticadas tardiamente e apresentam mau prognóstico (NIKFARJAM et al, 2013; JABBOUR; MULVIHILL, 2014; SHAIB et al, 2013).



Fonte: Adaptado de *National Cancer Institute (NCI)* (NCI, 2015).

Figura 1 – A região da confluência biliopancreática e suas principais correlações anatômicas.

Os tumores da cabeça pancreática correspondem a 80% dos TCBP, com predomínio entre os homens e com incidência estimada, na União Europeia, de 11,6 por 100.000 habitantes e de 12,4 por 100.000 habitantes nos Estados Unidos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015; SEUFFERLEIN et al, 2012)

O tumor da ampola de Vater corresponde a uma neoplasia rara, também com maior prevalência entre os homens, porém sua incidência anual varia de 0,3 a 0,6 por 100.000 habitantes entre os homens e de 0,2 a 0,4 por 100.000 entre as mulheres, em diferentes estudos realizados nos Estados Unidos, Inglaterra, França, China e Nova Zelândia (ROSTAIN et al, 2014; ALBORES-SAAVEDRA et al, 2009).

O colangiocarcinoma é de raro acometimento, com maior prevalência entre os adultos do sexo masculino e em países orientais. Sua incidência (que inclui todas as suas três porções), entre os povos hispânicos e asiáticos, é de 2,8 a 3,3 por 100.000, enquanto que entre os negros e “não-hispânicos” é de 2,1 por 100.000 (RAZUMILAVA; GORES, 2014).

As neoplasias duodenais são, em 87% dos casos, representadas pelo adenocarcinoma e sua incidência é de aproximadamente 5,4 por um milhão de habitantes (BUCHBJERG; FRISTRUP; MORTENSEN, 2015).

Com frequência, os TCBP são neoplasias oligossintomáticas, porém podem se manifestar com sintomas gerais de astenia, adinamia e perda ponderal, além de icterícia, dor e massa abdominal. A investigação diagnóstica envolve exames séricos, como a dosagem da bilirrubina e dos marcadores tumorais, além de métodos de imagem, como a ultrassonografia e a ressonância magnética de abdome. O diagnóstico etiológico de certeza somente é obtido através do exame anatomopatológico.

Uma vez determinada a ressecabilidade do tumor, tem-se na ressecção cirúrgica a tática curativa padrão, porém em cerca de 80% dos casos há a indicação de tratamento paliativo (ZUCKERMAN; RYAN, 2008; TAKHAR, 2004).

A icterícia obstrutiva é um dos sintomas mais precoces dos TCBP e a paliação é dirigida às complicações dos TCBP, como as obstruções biliares e/ou digestivas, a

dor e a desnutrição protéico-calórica. A icterícia ocorre em 50 a 75% dos pacientes com TCBP e seu manejo pode ser estabelecido por vias laparotômica, percutânea, endoscópica, laparoscópica e robótica (GRECO et al, 2008).

A seleção da via ou método paliativo a ser empregado para a obstrução biliar e digestiva dos TCBP é, portanto, amplamente discutida, uma vez que envolve aspectos clínicos, sociais e econômicos (como a resolução da icterícia e da obstrução digestiva, as diferentes taxas de infecções, complicações, mortalidade e sobrevida, além da disponibilidade de recursos financeiros, técnicos e tecnológicos).

A passagem endoscópica de prótese biliar (metálica) é considerada o tratamento padrão para aqueles casos com indicação de conduta paliativa. O manejo endoscópico é preferível para os pacientes com más condições clínicas, porém permanece incerto o tratamento de escolha (cirúrgico ou endoscópico) nas situações em que há baixo risco cirúrgico ou maior expectativa de vida (SHARMA et al, 2011). O estudo dos aspectos clínico-assistenciais e econômicos é pertinente para o aprimoramento dos cuidados e orientação da seleção das táticas terapêuticas paliativas da obstrução das vias biliares e/ou digestivas do TCBP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

As **neoplasias da ampola de Vater** (NAV), apesar de muito raras, representam a segunda causa mais frequente dos TCBP (6% desses) e apresentam melhores taxas de sobrevida que os cânceres de pâncreas. São mais frequentes entre os homens, após os 35 anos e com idade média de 65 anos. A maioria dos estudos são limitados por tratarem-se de análises retrospectivas e/ou série de casos (PANZERI et al, 2015; JABBOUR; MULVIHILL, 2014; ALBORES-SAAVEDRA et al, 2009; O´CONNELL et al, 2008; CARTER et al, 2008).

As NAV podem ser subdivididas, segundo critérios histopatológicos, em tipo intestinal ou pancreatobiliar. Observa-se que 65% dos casos são adenocarcinomas não especificados, 8,1% carcinomas, 7,5% adenocarcinomas originários de adenomas, 5,6% adenocarcinoma de papila, 4,7% adenocarcinoma mucinoso e 2,0% são carcinomas de células de anel de sinete (PANZERI et al, 2015; JABBOUR; MULVIHILL, 2014; SHAIB et al, 2013). Geralmente, surgem como progressão dos adenomas com positividade para o gene p53 (TAKASHIMA; UEKI; NAGAI, 2000).

No momento do diagnóstico, 40% dos casos de NAV são ressecáveis. As taxas de sobrevida, são maiores para aqueles do tipo intestinal, porém os valores globais em 5 anos para doença localizada são de 45%, de 31% para doença locorregional e de 4% para doença avançada (JABBOUR; MULVIHILL, 2014; CARTER et al, 2008).

Os **adenocarcinomas duodenais** são causas raras de TCBP e representam de 33 a 45% dos tumores do intestino delgado. Apesar da grande extensão do intestino delgado, sabe-se que é rara a ocorrência de malignidades, o que corresponde a 0,3% de todos os carcinomas gastrointestinais. Seu prognóstico também é ruim e, mesmo após a ressecção, apenas 20 a 25% dos casos são curados. Suas taxas de sobrevida em 5 anos, são de 64% após ressecções R0 e de 0% para as outras ressecções (CHUNG; PAIK; JUNG, 2011; JABBOUR; MULVIHILL, 2014).

Os **colangiocarcinomas** (CC) são tumores epiteliais que se caracterizam pela diferenciação dos colangiócitos, são raros e respondem por 3% das neoplasias do

aparelho digestivo. Podem ser, anatomicamente, distribuídos em 3 subtipos: intra-hepáticos (correspondentes a 8% dos CC), peri-hilares (50%) e distais (42%). Os CC de localização distal, geralmente na porção intrapancreática do colédoco, representam causa rara de TCBP (RAZUMILAVA; GORES, 2014; RIZVI; GORES, 2013; KHAN et al, 2012; BISMUTH; CASTAING, 1994).

Os CC têm maiores prevalência e incidência no mundo oriental, especialmente no Sudeste Asiático. Nos Estados Unidos, acometem mais indivíduos de origem hispânica e asiática. Os CC são mais frequentes entre os homens, com idades maiores que 40 anos e em média aos 50 anos (exceto para aqueles associados à colangite esclerosante primária). Apresentam mau prognóstico, com sobrevida média de 2 anos após o diagnóstico. Apenas 27% dos pacientes com CC sobrevivem em 5 anos após uma ressecção R0 (RIZVI; GORES, 2013; DEOLIVEIRA; CUNNINGHAM; CAMERON et al, 2011; TYSON; EL-SERAG, 2011).

Existem diversos fatores de risco bem estabelecidos para os CC, como a presença de colangite esclerosante primária, as infecções por *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*, a litíase intra-hepática, as inflamações crônicas de vias biliares provocadas por cálculos e cistos de vias biliares. Outros fatores ainda encontram-se em análise, porém se observa forte correlação entre a ocorrência de CC, o tabagismo, o etilismo, as infecções pelos vírus das hepatites B e C, o diabete melito tipo II (DM II), a obesidade e a doença inflamatória intestinal (RIZVI; GORES, 2013; TYSON; EL-SERAG, 2011)

O TCBP 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 (FREELOVE; WALLING, 2006). 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 (SEUFFERLEIN et al, 2012; LI et al, 2004).

Aproximadamente 75-78% dos CP são localizados na região de cabeça e cérvice, enquanto que 15-20% acometem o corpo e 5-10% a cauda pancreática (SEUFFERLEIN et al, 2012; SHARMA et al, 2011).

No Brasil, o CP é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes de causa oncológica, com estimativa de 17.000 novos casos em 2015. Geralmente, acomete indivíduos com 60 anos ou mais e sua incidência eleva-se com a idade: 10 por 100.000 habitantes entre 40 e 50 anos e 116 por 100.000 para aqueles entre 80 e 85 anos (ZORRON PU et al, 2015; INCA, 2013). O CP representa a sétima causa mais frequente de cânceres na Europa e a quarta nos Estados Unidos (SHAIB; DAVILA; EL-SERAG, 2006). Na Alemanha, é a nona causa mais frequente de canceres, igualmente distribuídos entre os sexos (SEUFFERLEIN et al, 2014). O CP é a oitava causa mais frequente de mortalidade por doença oncológica no mundo (LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006).

A incidência nos homens é 30% maior que nas mulheres. 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 os menores que 50 anos de idade (SEUFFERLEIN et al, 2012; SHAIB; DAVILA; EL-SERAG, 2006; LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006).

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 (LUO et al, 2014; BOSETTI et al, 2013; MALVEZZI et al, 2013).

As condições de risco associadas à ocorrência do CP são diversas. 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 que não o fazem (LYNCH et al, 2009; BRAND et al, 2009).

Os principais fatores de risco, mais prevalentes para o câncer de pâncreas são: tabagismo, alcoolismo, diabete melito, pancreatite, história familiar e genética.

Os pacientes com DM II também apresentam risco aumentado e a doença poder ser a manifestação inicial do tumor em 1% dos casos (LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006; GULLO; PEZZILLI; MORSELLI-LABATE, 1994; OGAWA et al, 2002).

O consumo de álcool, como fator de risco, ainda é controverso e os estudos ainda são inconclusivos (SHARMA et al, 2011; BRAND et al, 2009). A maioria das pesquisas, entretanto, demonstra uma associação positiva entre o CP e a história prévia de pancreatite, muitas vezes desencadeada pelo etilismo, para ambos os sexos e independente do fator causal e do tipo (aguda ou crônica) (LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006; KARLSON et al, 1997; FARROW; EVERS, 2002).

Mais de 80% dos CP de células ductais apresentam mutações do gene KRAS e aproximadamente 50% apresentam mutações do gene supressor tumoral p53 (SEUFFERLEIN et al, 2012). 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 (SHARMA et al, 2011; FARROW, EVERS, 2002). 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 (LENNON et al, 2014; RIEDER et al, 2002).

No momento do diagnóstico, 20% dos CP são de doença ainda localizada, 27% já são localmente avançados e em 53% dos casos há metástases à distância. Nesses casos, as taxas de sobrevida em 5 anos são, respectivamente, de 24,1%, 9% e 2% segundo o "*National Cancer Institute* (NCI) – *Surveillance Epidemiology and End Results*" (NCI, 2013). Para aqueles pacientes que serão submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa, a sobrevida média é de 18,3 meses em 5 anos. Já a taxa de sobrevida global em cinco anos varia de 0,4 a 4%, a menor entre todos os tipos de cânceres (LUO et al, 2014; CONRAD; LILLEMOE, 2012; TAKHAR et al, 2004; LIM et al, 2003).

2.2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DOS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

O retardo no diagnóstico pode representar uma piora para o prognóstico da doença (YU et al, 2015). 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 principais sinais e sintomas pouco diferem entre os subtipos de TCBP e geralmente incluem mal estar geral, flatulência, diarréia, vômitos e constipação intestinal (SHAIB et al, 2013). A prevalência varia de acordo com o sítio e extensão do tumor. A apresentação clínica mais frequente 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 (SEUFFERLEIN et al, 2012; FREELOVE; WALLING, 2006).

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 (TAKHAR et al, 2004). Em alguns casos, principalmente entre os pacientes idosos, acima da sexta década de vida, pode ocorrer o diagnóstico de DM II, geralmente após dois anos de evolução da doença (GULLO; PEZZILLI; MORSELLI-LABATE, 1994; OGAWA et al, 2002). 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 (TAKHAR et al, 2004).

Atualmente, não há métodos eficientes de rastreamento que podem ser recomendados à população de risco. Pesquisas recentes, entretanto, apontam para avanços no estudo e no mapeamento genético como possíveis alternativas para o diagnóstico precoce dos TCBP (LENNON et al, 2014; YU et al, 2014). Para aqueles casos suspeitos, pode-se iniciar a investigação diagnóstica, além da história clínica, pela análise de marcadores tumorais, exames anatomopatológico e de imagem, como

a ultrassonografia (US) abdominal, tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética (RNM) com ou sem análise específica para as vias biliares, dita colangio-ressonância magnética (CRNM) e a ultrassonografia endoscópica (EUS) (SHARMA et al, 2011; ANDERSON et al, 2005; HÄNNINNEN et al, 2005; TAKHAR et al, 2004).

Os antígenos carbo-hidratos (CA) são utilizados como marcadores para alguns tipos de cânceres. Sabe-se que o CA 19.9 é considerado 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% (BOECK et al, 2006). Para níveis pré-operatórios acima de 370 U/ml observam-se piores taxas de sobrevida (SHARMA et al, 2011). 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 (BOECK et al, 2006). Da mesma forma, o CA 19-9, o CA-125 e a imunoglobulina G4 são marcadores séricos que auxiliam no diagnóstico dos CC (KHAN et al, 2012).

O CEA foi inicialmente detectado na secreção pancreática. Diversos estudos revelaram altos níveis no suco pancreático dos pacientes com CP e 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 (SHARMA et al, 2011).

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% (SHARMA et al, 2011). A sensibilidade varia muito com relação ao tamanho da lesão. Apenas 50% dos tumores menores que 1,0 centímetro (cm) são detectados, enquanto que a sensibilidade chega a 96,8% para os tumores maiores que 3,0 cm (BÖTTGER et al, 1998). A US abdominal com “doppler” colorido pode ser utilizada para avaliar o envolvimento tumoral na veia porta e na veia mesentérica superior, com sensibilidade entre 50 e 94% e especificidade de 80 a 100% (SHARMA et al, 2011).

Através da tomografia computadorizada (CT) com contraste venoso, o CP aparece como uma massa hipoatenuante, mal definida, com ou sem dilatação à 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 2,0 cm (SHARMA et al, 2011). 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 (TAKHAR et al, 2004). A sensibilidade e a especificidade são de, respectivamente, 92% e 85% (ANDERSON et al, 2005; HÄNNINNEN et al, 2005).

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 7,0 mm de diâmetro e diagnosticar metástases em aproximadamente 40% dos casos. A sensibilidade e a especificidade são, respectivamente, de 92% e 100% (WAKABAYASHI et al, 2008; TAKHAR et al, 2004).

A EUS oferece 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 e genética 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 das lesões peri-ampulares, entretanto é uma técnica invasiva, operador-dependente e de elevado custo (LENNON et al, 2014; SHARMA et al, 2011; SAHANI, 2008).

A EUS com biópsia aspirativa por agulha fina é, também, um método confiável para o diagnóstico de estenoses de vias biliares causadas por CC. O resultado do exame anatomopatológico reforça o diagnóstico naqueles casos em que a citologia (colhida através de colangiopancreatografia retrógrado endoscópica) e os estudos de imagens são negativos (NAVANEETHAN et al, 2014).

Estudos recentes revelam que as tecnologias relacionadas aos estudos moleculares, através de amostras sanguíneas, de fezes ou obtidas por biópsias, apresentam grande potencial para se estabelecer o diagnóstico ou a predisposição para desenvolver o CP. Sabe-se que a resolução dos diversos métodos de imagem associados à sensibilidade e à especificidade das pesquisas para rastreamento molecular representam grandes avanços, com potencialidade de aperfeiçoamento para os próximos anos com as novas tecnologias em desenvolvimento (LENNON et al, 2014).

A comprovação histológica da malignidade pré-operatória só é mandatória em casos de tumores irressecáveis ou quando há a proposta de quimioterapia neoadjuvante (FREELOVE; WALLING, 2006). 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 (SEUFFERLEIN et al, 2012). As lesões metastáticas podem ser biopsiadas através da via percutânea (US ou CT) ou via EUS.

Após o diagnóstico definitivo deve-se proceder a conclusão do estadiamento tumoral através do sistema de estadiamento TNM, que foi estabelecido pelo Comitê Conjunto Americano para o Câncer (“American Joint Committee on Cancer”) – AJCC. Para cada um dos TCBP tem-se uma classificação TNM e estadios específicos (Quadros 1 a 4) (BILIMORIA et al, 2007; NCCN, 2013; EDGE; BYRD; COMPTON et al, 2010; GHOURI; MIA; BLECHACZ, 2015).

Classificação	Descrição – CARCINOMA DA AMPOLA DE VATER	
Tumor		
Tx	Sítio primário desconhecido	
Tis	Carcinoma *in situ*	
T1	Tumor limitado a ampola de Vater ou ao esfíncter de Oddi	
T2	Tumor invade a parede duodenal	
T3	Tumor invade o pâncreas	
T4	Tumor invade os tecidos peri-pancreáticos ou outros órgãos / estruturas adjacentes	
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 na ampola de Vater
I A	T1 N0 M0	Localizado na ampola de Vater
I B	T2 N0 M0	Localizado na ampola de Vater
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) (EDGE; BYRD; COMPTON et al, 2010).

Quadro 1 - Classificação TNM e estadiamento do carcinoma da ampola de Vater, segundo o AJCC.

Classificação	Descrição – CARCINOMA DUODENAL	
Tumor		
Tx	Sítio primário desconhecido	
Tis	Carcinoma *in situ*	
T1a	Tumor invade a lâmina própria	
T1b	Tumor invade a submucosa	
T2	Tumor invade a *muscularis* própria	
T3	Tumor invade a *muscularis* própria até a subserosa	
T4	Tumor perfura o peritôneo visceral ou invade diretamente outros órgãos ou estruturas (outras porções do intestino delgado, mesentério ou retroperitôneo por mais de 2cm, invasão do pâncreas ou ducto biliar).	
Envolvimento Linfonodal		
Nx	Envolvimento de linfonodos regionais desconhecido	
N0	Sem envolvimento de linfonodos regionais	
N1	Envolvimento de 1 a 3 linfonodos regionais	
N2	Envolvimento de 4 ou mais 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) (EDGE; BYRD; COMPTON et al, 2010).

Quadro 2 - Classificação TNM e estadiamento do carcinoma duodenal segundo o AJCC.

Classificação	Descrição – COLANGIOCARCINOMA DISTAL	
Tumor		
Tx	Sítio primário desconhecido	
Tis	Carcinoma *in situ* (tumor intra-ductal)	
T1	Tumor histologicamente confinado ao ducto biliar	
T2	Tumor invade além da parede do ducto biliar	
T3	Tumor estende-se além do ducto biliar, 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 ducto biliar
I A	T1 N0 M0	Localizado no ducto biliar
I B	T2 N0 M0	Localizado no ducto biliar
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) (EDGE; BYRD; COMPTON et al, 2010; GHOURI; MIA; BLECHACZ, 2015).

Quadro 3 - Classificação TNM e estadiamento do colangiocarcinoma distal, segundo o AJCC.

Classificação	Descrição – CÂNCER DE PÂNCREAS	
Tumor		
Tx	Sítio primário desconhecido	
Tis	Carcinoma *in situ*	
T1	Tumor é ≤2,0cm de diâmetro máximo e restrito ao pâncreas	
T2	Tumor é >2,0cm 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) (BILIMORIA et al, 2007; NCCN, 2013; EDGE; BYRD; COMPTON et al, 2010).

Quadro 4 - Classificação TNM e estadiamento do câncer de pâncreas segundo o AJCC.

A CT abdominal e/ou a colangiopancretato-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 (SEUFFERLEIN et al, 2012; WAKABAYASHI et al, 2008).

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 (SHARMA et al, 2011).

2.3 O TRATAMENTO DOS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

Muitos estudos revelam que apenas 20% dos pacientes com CP são candidatos à ressecção, o que justifica bons e rápidos métodos para o diagnóstico e o estadiamento, com a indicação precoce à ressecção (ZUCKERMAN; RYAN, 2008; TAKHAR, 2004). 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 (BARUGOLA et al, 2009).

O principal objetivo do tratamento cirúrgico é promover a ressecção R0, sem lesões microscópicas residuais. A definição da ressecabilidade é um ponto crítico. Os TCBC são considerados irressecáveis apenas quando há invasão vascular (com acometimento maior que 180^{o} da AMS, da veia cava inferior ou de ramos do tronco celíaco), trombose do sistema portal (descartando-se as tromboses das veias esplênica ou mesentérica superior) ou na presença de metástases à distância (para fígado, peritôneo, omento, linfonodos ou para estruturas extra-abdominais) (SEUFFERLEIN et al, 2014; SEUFFERLEIN et al, 2012; SHARMA et al, 2011; FREELOVE; WALLING, 2006; LI et al, 2004).

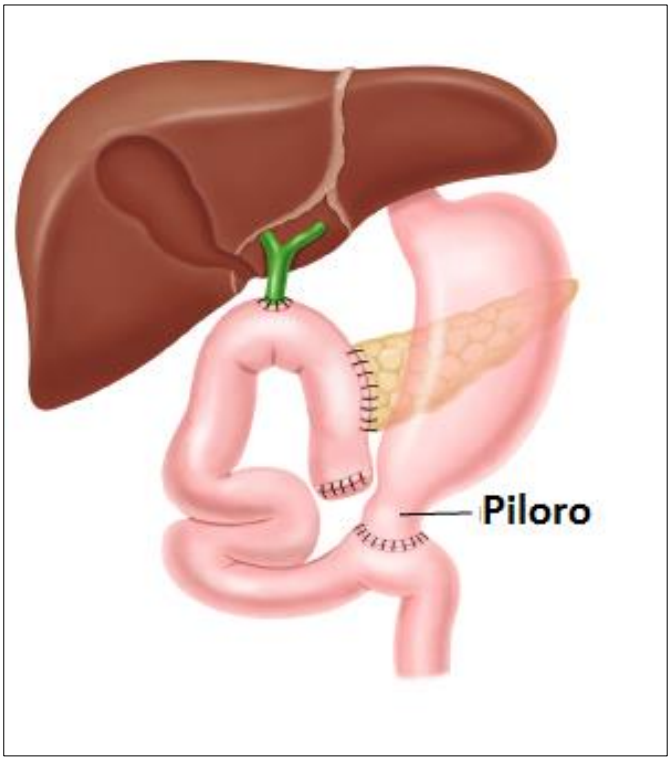
Uma das clássicas e mais frequentes apresentações dos TCBP é a colestase. Muito se discute quanto à necessidade ou à vantagem da drenagem biliar pré-operatória. Em casos de icterícia obstrutiva, pode ser indicada com a justificativa de reduzir os riscos, as complicações cirúrgicas e a mortalidade. Diversos 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 (SANTOS et al, 2005; GOUMA, 2007; VAN DER GAAG et al, 2010; SHARMA, 2011; QIU et al, 2011). Assim, a drenagem pré-operatória das vias biliares deve ser empregada naqueles casos em que a colangite está presente ou para aqueles em que a cirurgia de ressecção não será realizada em até 2 semanas após o diagnóstico (SEUFFERLEIN et al, 2014).

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 (VAN DER GAAG et al, 2010).

A única forma de tratamento com intenção curativa do CP é a ressecção cirúrgica, que fica indicada às lesões geralmente restritas aos estágios I e II (SEUFFERLEIN et al, 2012; FREELOVE; WALLING, 2006). 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 (SHARMA et al, 2011; ZUCKERMAN; RYAN, 2008).

A cirurgia clássica para a ressecção do TCBP 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 (WHIPPLE, 1942). A mesma cirurgia, porém com a preservação pilórica, foi desenvolvida por Watson em 1942 e popularizada por Traverso e Longmire em 1978 (WATSON, 1944; TAVERSO; LONGMIRE, 1978) (Figura 2). 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 (SHARMA et al, 2011; LOOS et al, 2008). Ambos os procedimentos podem estar associados a esvaziamento gástrico retardado, fístulas pancreáticas, abscesso intracavitário, hemorragia, DM II e insuficiência pancreática exócrina (FREELOVE; WALLING, 2006).



Fonte: Adaptado de UpToDate (REBER, 2015).

Figura 2 – Duodenopancreatectomia cefálica com preservação pilórica e reconstrução com anastomoses pancreato-jejunal, hepático-jejunal e duodeno-jejunal, todas término-laterais.

A ressecção 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 (SEUFFERLEIN et al, 2012; LOOS et al, 2008).

A experiência do cirurgião e dos serviços de cirurgia biliopancreática é outro fator que interfere significativamente nos resultados pós-operatórios, como revela um grande estudo multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, que envolveu 1972 pacientes e demonstrou mortalidade perioperatória de 4% naqueles hospitais com

mais de 81 casos operados ao ano, contra 12,3% para aqueles que realizaram entre 10 e 50 procedimentos ao ano e 21,8% para aqueles com volume anual inferior a 10 cirurgias (LIEBERMAN et al, 1995).

Da mesma forma que para o CP, o tratamento definitivo, para os outros TCBP (NAV, colangiocarcinomas e adenocarcinomas duodenais), também é a duodenopancreatectomia cefálica, com ou sem a preservação do piloro (JABBOUR; MULVIHILL, 2014; RIZVI; GORES, 2013; KHAN, 2012).

Para aqueles casos em que foi realizada a ressecção completa da lesão, com margens, macro e microscópicas, livres e que se enquadram nos estádios I, II ou III, tem-se a indicação da adjuvância, geralmente com a utilização de quimioterápicos (SEUFFERLEIN et al, 2014).

No período pós-operatório indica-se a terapia adjuvante, para os casos de CP, durante seis meses, com Gencitabina (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 (NEOPTOLEMOS; STOCKEN; BASSI et al, 2010; OETTLE; POST; NEUHAUS et al, 2007).

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) (NEOPTOLEMOS; STOCKEN; FRIESS, 2004). A terapia adjuvante é, portanto, considerada padrão para aqueles pacientes com condições clínicas favoráveis a tolerância ao agente quimioterápico no período pós-operatório (SHARMA et al, 2011; ZUCKERMAN; RYAN, 2008).

Devido à carência de maiores estudos, prospectivos e controlados, ainda é considerada incerta a indicação de adjuvância para os casos de NAV e de adenocarcinoma duodenais. Sabe-se, entretanto, que para aqueles casos de alto risco, em estadio avançado, deve-se considerar a radioquimioterapia adjuvantes.

Também não há comprovação de benefícios da terapia adjuvante para os CC (JABBOUR; MULVIHILL, 2014; WESTGAARD, 2013; NEOPTOLEMOS, 2012; KHAN et al, 2012).

Recentes estudos revelam que a neoadjuvância tem benefícios em alguns tumores considerados limítrofes para a ressecabilidade ("tumores *borderlines*"), em que há, por exemplo, acometimento vascular parcial ou mal definido pelos métodos de estadiamento. Na atualidade, entretanto, a maioria dos autores ainda recomendam que a neoadjuvância, com a radioterapia, a radioquimioterapia ou, até mesmo, com a quimioterapia, não deve ser considerada padrão para os casos de CP ressecável. No caso dos colangiocarcinomas distais não há indicação de neoadjuvância (SEUFFERLEIN et al, 2014; COOPER et al, 2013; KANG et al, 2013; RIZVI; GORE, 2013; STOKES et al, 2011; LAURENCE et al, 2011; ASSIFI et al, 2011; MCCLAINE et al, 2010; LANDRY et al, 2010; EVANS et al, 2008; NEOPTOLEMOS; STOCKEN; FRIESS, 2004).

Caso o TCBP seja considerado irressecável, o objetivo do tratamento é prolongar o tempo de sobrevida e melhorar a qualidade de vida, com a paliação dos sintomas mediante 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 (SHARMA et al, 2011).

Aproximadamente 70% dos pacientes com TCBP podem desenvolver dor abdominal intensa, o que representa uma piora na qualidade de vida (SHARMA et al, 2011). 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 (SHULMAN et al, 2000). 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 esplancnectomia, com 70 a 96% de taxas de sucesso (SEUFFERLEIN et al, 2012; SHARMA et al, 2011).

A utilização de GEM paliativa é o tratamento de escolha, padronizado, para o controle do CP metastático e para aqueles com "*Karnofsky Performance Status"* maior ou igual a 50 (JOHNSON et al, 2005; SEUFFERLEIN et al, 2012). Para alguns casos de CC distal, que não são candidatos à ressecção, pode-se considerar a indicação de quimioterapia paliativa, com a utilização de GEM e cisplatina, de maneira que sua utilização é mais bem estabelecida para os CC intra-hepáticos (RAZUMILAVA; GORES, 2014; RIZVI; GORE, 2013; KHAN et al, 2012).

Nos casos de obstrução digestiva há a possibilidade da realização de derivação cirúrgica ou endoscópica (mediante o 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, 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 (SHARMA et al, 2011).

A icterícia obstrutiva é um dos sintomas mais precoces dos TCBP, 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 os 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 (SHARMA et al, 2011).

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 (SHARMA et al, 2011).

Observa-se que, mesmo com a disponibilidade de novos recursos, com os avanços tecnológicos e terapêuticos para a paliação cirúrgica ou endoscópica, o prognóstico e a sobrevida global dos pacientes com TCBP pouco mudaram. Na Alemanha, as taxas anuais de incidência e mortalidade dos CP são muito próximas, e a sobrevida em 5 anos é de 8%, a menor entre todos os tipos de canceres (SEUFFERLEIN et al, 2014). O manejo desses pacientes é complexo e exige equipes multidisciplinares e especializadas (JOHNSON et al, 2005).

2.4 A PALIAÇÃO DOS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

As taxas de mortalidade dos TCBP tem se mantido estáveis, apesar dos esforços empregados em sua prevenção, seu diagnóstico precoce e para os tratamentos curativo e paliativo.

O tratamento paliativo está indicado em 80 a 90% dos TCBP, uma vez que apenas aproximadamente 20% dos casos novos são considerados ressecáveis (GILLEN et al, 2012; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000). A maioria dos estudos confirmam que uma vez que se tem o diagnóstico clínico dos TCBP há rápida evolução para o estádio avançado, com média de 14 meses para progressão do estágio T1 para T4 (YU et al, 2015).

A sobrevida global esperada para esses tumores em paliação é de seis a sete meses, enquanto que para os casos metastáticos varia de três a seis meses (OBERSTEIN; OLIVE, 2013; MAIRE; SAUVANET, 2013; GILLEN et al, 2012; KNEUERTZ et al, 2011; JOHNSON et al, 2005). 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 (SEUFFERLEIN et al, 2014; CONRAD; LILLEMOE, 2012).

A paliação considerada padrão ainda é objeto de controvérsia, 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 TCBP 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 (CONRAD; LILLEMOE, 2012; WONG et al, 2004; WANG et al, 2006). A dor 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 (CARACENI; PORTENOY, 1996). A origem da dor é, 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 (JOHNSON et al, 2005; PULI et al, 2009).

O tratamento moderno segue etapas, escalonamentos, que passam pelo emprego de analgésicos não-opióides (como o acetaminofeno e o tramadol) e/ou opióides por via oral ou endovenosa, até a realização de procedimentos intervencionistas com aplicação de agentes anestésicos e ablativos, como o etanol a 90% (CARACENI; PORTENOY, 1996; PULI et al, 2009).

A utilização dos opióides 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 (CARACENI; PORTENOY, 1996).

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 (JOHNSON et al, 2005). A esplancnectomia química do plexo ou gânglio celíaco ocorre através da ablação de fibras nervosas aferentes, as quais transmitem a dor das vísceras intra-abdominais (GUNARATNAM; SHARMA; NORTON, 2001). 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 paliação cirúrgica (MANN et al, 2009; LILLEMOE et al, 1993).

Os procedimentos relacionados à esplancnectomia vias percutânea ou endoscópica não estão associados às mesmas complicações que o tratamento com opióides e ainda são mais efetivos na resolução da dor (GUNARATNAM; SHARMA; NORTON et al, 2001).

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 (WONG et al, 2004; PULI et al, 2009). A ablação do gânglio celíaco, entretanto, é significativamente mais efetiva que a neurólise do plexo celíaco, com melhor alívio da dor e sem representar maiores complicações ou efeitos indesejados (DOI et al, 2013; POLATI et al, 1998).

Os efeitos adversos são raros, porém podem ocorrer tonturas, diarréia, náuseas, vômitos, hipotensão postural e dor abdominal pós-procedimento (LEBLANC; RAWL; JUAN, 2013; GUNARATNAM; SHARMA; NORTON, 2001; EISENBERG et al, 1995). 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 (MANOJ et al, 2012).

Há ainda a possibilidade do emprego da radioterapia como medida para bloqueio do plexo, que se encontra em estudo e com resultados ainda questionáveis (JOHNSON et al, 2005; CARACENI; PORTENOY, 1996).

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 (JOHNSON et al, 2005).

Apesar de todos os recentes avanços em quimioterápicos e do entendimento sobre a biologia molecular do CP, ainda há limitações quanto às opções terapêuticas para a doença avançada.

A utilização da GEM em monoterapia foi o tratamento padrão para o CP avançado durante muitos anos, até o desenvolvimento de terapias alternativas. Com o avanço das tecnologias biomoleculares, iniciou-se a utilização de GEM associada ao erlotinib, com ganho de sobrevida de dois meses. Essa combinação, entretanto, mostrou-se inviável devido à ocorrência significativa de efeitos adversos e ao seu alto custo (THOTA; PAUFF; BERLIN, 2014; MOORE et al, 2007; BURRIS et al, 1997).

A combinação de drogas como o leucovorin, fluorouracil, irinotecan e oxaliplatina (FOLFIRINOX) mostrou-se promissora, com ganho médio de sobrevida de 4,3 meses. A maioria dos estudos, entretanto, revela que essa combinação com outros agentes citotóxicos não confere maiores benefícios na sobrevida (SEUFFERLEIN et al, 2012; SULTANA; SMITH; CUNNINGHAM, 2007).

O estudo dos efeitos da utilização do esquema FOLFIRINOX comparados com o tratamento padrão com GEM para pacientes com idade entre 18 e 75 anos, “ECOG *performance status*” de 0 ou 1, favorecem o esquema com FOLFIRINOX (sobrevida em um ano de 11,1 meses, contra 6,8 meses para o uso de GEM monoterápico). Há ainda uma melhora na qualidade de vida e nas taxas de resposta ao tratamento (CONROY; DESSEIGNE; YCHOU et al, 2011).

O emprego do esquema FOLFIRINOX, entretanto, revelou maiores taxas de efeitos adversos, como neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, diarréia, neuropatia sensorial e alopecia. Os estudos sugerem maiores benefícios com o uso de FOLFIRINOX para o adenocarcinoma ductal pancreático metastático e com bom “*performance status*” (THOTA; PAUFF; BERLIN, 2014; CONROY; DESSEIGNE; YCHOU et al, 2011; NORDBY et al, 2013; SEUFFERLEIN et al, 2012).

Estudos recentes revelam resultados consistentes para a paliação da doença avançada após a combinação de GEM e nab-paclitaxel, com ganho mediano de sobrevida de 1,8 meses, e elevação de 1 a 2 anos nas taxas globais de sobrevida. Os efeitos adversos, como a neuropatia periférica e as citopenias diversas, foram moderados e pouco frequentes (THOTA; PAUFF; BERLIN, 2014; VON HOFF, et al 2013). Essa combinação foi recentemente aprovada e padronizada pelo governo americano através de sua agência reguladora, o "*Food and Drug Administration*" (FDA), como o tratamento de primeira linha para a paliação do adenocarcinoma pancreático (TAM et al, 2013; THOTA; PAUFF; BERLIN, 2014).

A quimioterapia paliativa é, portanto, uma alternativa para a melhoria na qualidade e na expectativa de vida dos pacientes com TCBP 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) (TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000; ARTIFON et al, 2006; AKINCI et al, 2007). Já a obstrução digestiva favorece o estado de má nutrição, piora imunológica e ainda deteriora o estado geral, muitas vezes com vômitos incoercíveis (MAIRE; SAUVANET, 2013; AKINCI et al, 2007).

O tratamento para os quadros obstrutivos ou semi-obstrutivos, digestivos e/ou biliares, pode ocorrer pela intervenção cirúrgica, endoscópica ou percutânea (MAIRE; SAUVANET, 2013; ARTIFON et al, 2006; MAOSHENG et al, 2001). 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 TCBP 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 (AKINCI et al, 2007; MAIRE; SAUVANET, 2013). A obstrução digestiva pode ser suspeitada e diagnosticada pelas queixas do paciente,

pela CT abdominal, através de achados na seriografia esôfago-estômago-duodeno ou pela própria endoscopia digestiva alta (EDA).

Como alternativas terapêuticas para a obstrução gástrica e/ou enteral 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. As próteses são descobertas com o intuito de reduzir as taxas de migração e a compressão da papila duodenal (CONRAD; LILLEMOE, 2012; WOO et al, 2013). Não há necessidade de dilatação de estenoses e as próteses oferecem diâmetros que variam de 18 a 22 milímetros (mm) e extensão de 60 a 120 mm (CONRAD; LILLEMOE, 2012; MAIRE; SAUVANET, 2013).

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. As 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, raramente, pancreatite aguda após compressão do ducto pancreático principal (MAIRE; SAUVANET, 2013).

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 paliação cirúrgica. Há ocorrência de 28% de complicações tardias, das quais a obstrução duodenal foi a mais prevalente, devido principalmente ao crescimento tumoral para o interior do lúmen das próteses ("*in growth*") (NASSIF et al, 2003).

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 à colocação das próteses enterais auto expansíveis (AKINCI et al, 2007; MAIRE; SAUVANET, 2013).

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 melhores

em termos de efetividade, morbidade e mortalidade, quando comparados aos efeitos da dupla derivação cirúrgica (KIM; KIM; LEE, 2012; AKINCI et al, 2007).

A colestase ocorre em aproximadamente 70 a 80% dos casos de TCBP e seu tratamento também pode se dar através das vias cirúrgica, endoscópica e percutânea (SEUFFERLEIN et al, 2012; MANN et al, 2009; MOSS et al, 2007; MAOSHENG et al, 2001).

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%) (MANN et al, 2009; MAIRE; SAUVANET, 2013).

A utilização de próteses biliares via endoscópica, portanto, pode estar associada a algumas complicações tardias, em especial à icterícia secundária à sua obstrução (MAOSHENG et al, 2001; MANN et al, 2009). A taxa 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 (MAIRE et al, 2006).

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 (SMITH et al, 1994).

Resultados semelhantes foram observados em estudo que demostrou 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 (ARTIFON et al, 2006). Nesse caso, concluiu-se que para os pacientes submetidos à drenagem endoscópica, em média, houve menor tempo de internação hospitalar e menores custos totais (ARTIFON et al, 2006; MAOSHENG et al, 2001).

Nota-se eficácia de regressão, no curto prazo, de 20% dos casos de icterícia, com resultados equivalentes para ambos os tipos de próteses, plásticas ou metálicas. No longo prazo, percebe-se que as próteses plásticas são mais baratas, porém sua patência varia de 3 a 6 meses, enquanto que para as metálicas é de 7 a 10 meses. Assim, as próteses metálicas geralmente são recomendadas para os pacientes com sobrevida maior que quatro meses (MAIRE; SAUVANET, 2013; SEUFFERLEIN et al, 2012; YOON et al, 2006; YEOH; ZIMMERMAN; CUNNINGHAM et al, 1999).

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 (ARTIFON et al, 2006; MAOSHENG et al, 2001; YOON et al, 2006). 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”) (AKINCI et al, 2007; MAIRE; SAUVANET, 2013; YOON et al, 2006).

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 foram avaliados em um estudo retrospectivo com 77 pacientes com obstrução biliar secundária à TCBP, onde foi constatado 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*" (YOON et al, 2006).

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 serviços divergem ainda mais nas condutas, uma vez que adotam historicamente a paliação cirúrgica diante dos quadros obstrutivos, sejam eles biliares e/ou digestivos (MANN et al, 2009; ARTIFON et al, 2006).

Alguns cirurgiões, entretanto, consideram a derivação cirúrgica combinada, biliar e digestiva, como o tratamento padrão, já que muitas vezes é mais factível e difundida (requer menores investimentos iniciais e disponibilidade de recursos tecnológicos e profissionais), além de reduzir o risco de reoperações e do número de complicações (LYONS et al, 2012; MANN et al, 2009; ARTIFON et al, 2006).

A seleção do tratamento paliativo para os TCBP 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 (TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000).

As técnicas mais empregadas para tratamento paliativo dos TCBP 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 (GILLEN et al, 2012).

Na 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" (GURUSAMY; KUMAR; DAVIDSON, 2013; LYONS et al, 2012; AUSANIA et al, 2012; LILLEMOE; CAMERON, 1999).

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 (VAN HEEK et al, 2003).

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 gastro-entero-anastomose, em 10 a 20% dos pacientes com TCBP não ressecáveis (LILLEMOE; CAMERON, 1999). A proporção de obstrução digestiva, naqueles pacientes submetidos à derivação profilática, foi significativamente menor (2/80; 2,5%) quando comparada àqueles que não sofreram essa intervenção (20/72; 27,8%). O tempo cirúrgico, entretanto, foi significativamente maior para o grupo submetido à gastroenteroanastomose (GURUSAMY; KUMAR; DAVIDSON, 2013). Não houve elevação da incidência de complicações pós-operatórias nem do tempo de internação hospitalar (CONRAD; LILLEMOE, 2012; LYONS et al, 2012; MANN et al; 2009; LILLEMOE; CAMERON, 1999).

Assim, a gastroenteroanastomose profilática está indicada para os pacientes com TCBP não ressecáveis, quando submetidos à laparotomia exploradora (com ou sem hepaticojejunostomia) (GURUSAMY; KUMAR; DAVIDSON, 2013; LYONS et al, 2012; AUSANIA et al, 2012; MANN et al, 2009; VAN HEEK et al, 2003; LILLEMOE; CAMERON, 1999).

Houve significativa redução da morbidade dos procedimentos cirúrgicos ao longo dos anos e com a evolução das técnicas e dos 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 paliação 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 (KNEUERTZ et al, 2011).

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 (HAMADA et al, 2013).

A cirurgia robótica já foi aplicada para a paliação dos TCBP em casos de síndrome colestática, com bons resultados, porém com tempo cirúrgico médio de 236 minutos e média de seis dias de internação hospitalar. Sabe-se que, mesmo sendo possível a mobilização de alta tecnologia e de recursos técnicos e tecnológicos para o emprego dessa cirurgia para a paliação, não há evidências de benefícios diante das demais técnicas. Com isso, atualmente não há indicações para o seu uso rotineiro (BUCHS et al, 2011).

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. Como alternativa, tem-se a técnica do "*rendez-vous*" que envolve a passagem percutânea de um fio-guia através da área estenótica nas vias biliares até a luz duodenal, o que permite sua identificação através da via endoscópica e serve como guia para o posicionamento endoscópico de próteses (MAOSHENG et al, 2001; AKINCI et al, 2007; MAIRE; SAUVANET, 2013).

Os estudos e revisões recentes registram taxas de sucesso similares entre as duas técnicas de paliação, porém com menor número de complicações, realimentação via oral mais precoce, menor tempo de internação hospitalar e menores custos para os pacientes tratados por via endoscópica (LIMA et al, 2015; GLAZER et al, 2014; ARTIFON et al, 2006).

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 contra-indicações para o tratamento endoscópico ou percutâneo (OBERMEYER et al, 2014; CONRAD; LILLEMOE, 2012; LYONS et al, 2012; KNEUERTZ et al, 2011).

Desta forma, vale destacar a importância de adequado e rápido suporte e facilidade de acesso à assistência oncológica especializada, com psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, médicos clínicos, oncologistas, radioterapeutas, cirurgiões e endoscopistas, dentre outros (OBERMEYER et al, 2014; LUO et al, 2014; HOCKLEY; DUNLOP; DAVIS 1988).

A Sociedade Britânica de Gastroenterologia, em seu protocolo guiado ao manejo para os pacientes com TCBP, 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 (LUO et al, 2014; JEYARAMAN; KATHIRESAN; GOPALSAMY, 2010; JOHNSON et al, 2005; HOCKLEY; DUNLOP; DAVIS 1988).

A necessidade de suporte nutricional é evidente, uma vez que aproximadamente 90% dos pacientes com TCBP 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 (SHARMA et al, 2011).

Alguns estudos discutem que a oferta suplementar de enzimas pancreáticas aos pacientes com tumor avançado pode representar melhoria dos sintomas e da qualidade de vida, porém ainda sem resultados bem definidos e aplicabilidade na rotina clínica (BRUNO; HAVERKORT; TIJSSEN et al, 1998).

A Sociedade Europeia 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 (BOZZETTI; ARENDS; LUNDHOLM et al, 2009).

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 faz-se necessária. 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 TCBP.

Os TCBP, 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.

Os pacientes TCBP, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), devem ser referenciados aos serviços terciários de saúde (SANTOS et al, 2012), em função da complexidade e da necessidade de padronização da assistência. A formalização de protocolos clínicos e regulatórios (SANTOS et al, 2012; SANTOS et al, 2008) e a conjunção de condutas alinhadas, por meio de uma equipe multidisciplinar especializada e experiente pode melhorar a expectativa e a qualidade de vida, com efetividade.

2.5 A ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE

As avaliações econômicas na área da saúde buscam a relação entre a racionalidade da economia e a tomada de decisões (LARANJEIRA; PETRAMALE, 2013). No caso do tratamento paliativo dos TCBP, assim como para outras condições de saúde, percebe-se que a análise econômica de suas diferentes táticas pode auxiliar e beneficiar no planejamento do melhor e mais eficiente método ou procedimento terapêutico.

Há especificidades analíticas para cada estratégia em saúde ou tecnologia a ser considerada, porém ainda não é consensual de qual o melhor estudo para cada situação em particular (ITRIA, 2012; OOSTEN BRINK et al, 2002).

Há diversos recursos metodológicos para essas avaliações econômicas, dentre elas a análise de custo, a qual envolve o manejo dos custos e custeios, o que geralmente está focado na relação entre lucros e gastos. Além disso, concentra a relação entre recursos e processos (atividades), assim como recursos utilizados e resultados (como por exemplo, serviços prestados ou produtos gerados).

Nesse contexto, vale a ressalva de que os gastos e as despesas são muitas vezes entendidos como sinônimo de custos, no entanto, são conceitos diferentes. O termo “gasto” é aplicado a todos os bens e serviços adquiridos. Ele transforma-se 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 transforma-se em custo no momento da sua utilização na produção. A 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).

O estudo econômico em saúde mostra a importância da atenção a ser dada à validade de tais estimativas e dos métodos utilizados. Nessas avaliações, os custos e os resultados decorrentes da utilização de um determinado recurso, bem como da tecnologia empregada, devem ser identificados (ITRIA et al 2012).

O perfil de utilização de recursos e seus custos variam de acordo com o tipo de doença e suas implicações sociais, culturais e seu impacto nas condições de saúde. Muitas vezes há a necessidade da utilização de recursos nos diferentes níveis de atenção (hospitalar e/ou ambulatorial) e os custos associados a cada nível (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).

Entretanto, pode ser necessária 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. Ainda se deve 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).

Os custos podem ser diretos ou indiretos. Os primeiros relacionam-se aos produtos ou serviços e os segundos não oferecem condição de uma medida objetiva e a alocação deve ser feita de maneira estimada. Podem também ser classificados em fixos e variáveis. Os fixos não variam com a quantidade produzida de produtos e serviços, já os variáveis dependem diretamente do volume produzido, como o consumo de materiais (MARTINS, 2003).

A análise de custos diretos em saúde, portanto, 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 “assistencial” (diária de internação hospitalar, recursos humanos, materiais médicos, medicações, testes diagnósticos dentre outros) e “não assistencial” (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).

A estimativa do custo implica três etapas: a identificação dos custos relevantes à avaliação, a mensuração dos recursos utilizados e a valoração dos recursos (DRUMMOND et al, 1997).

Existem várias formas de apropriar os custos aos produtos ou serviços, este processo é denominado custeio. Os principais métodos de custeio são por absorção, variável e baseado em atividades (MARTINS, 2003; MOGYOROSY, 2005).

O custeio por absorção envolve todos os custos absorvidos (alocados ou compartilhados) para a produção e operações, sem distinção entre aqueles fixos ou variáveis. Como seus objetos de análise geralmente são produtos (serviços ou

trabalhos), o custeio por absorção geralmente é utilizado para avaliar os custos de manufaturados, assim como do setor de serviços em geral, inclusive para a saúde (MOGYOROSY, 2005).

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

Já o custeio baseado em atividades ou custeio ABC (*Activity Based Costing*) é um método relativamente novo para o custeio por absorção. Tem sido mais amplamente utilizado nos serviços de saúde, como diagnóstico por imagem, laboratórios e unidades de cuidados intensivos. Procura reduzir as distorções provocadas pelo rateio arbitrário dos custos indiretos. Esse método não se limita ao custeio de produto visto que, nesta abordagem não se tem a visão tradicional de que os produtos e serviços consomem recursos, mas sim que os produtos e serviços consomem atividade e as atividades consomem recursos. Portanto, analisa-se o comportamento dos custos por atividade fazendo a relação dessas atividades com o consumo de recursos (MOGYOROSY, 2005; MARTINS, 2003).

Essas três abordagens de custeio podem ser adotadas 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).

Nesse contexto, há estudos em economia da saúde com análises dos custos-utilidade, efetividade, minimização, consequência e benefício (RIVIÉRE; AUGUSTOVSKI, 2011). O custo-efetividade, no âmbito da análise econômica em saúde, trata da comparação entre os custos e os benefícios clínicos e assistenciais. É uma estratégia de estudo em que se comparam os custos diante de diferentes alternativas para a execução de ações similares, ou seja, os diferentes recursos técnicos e tecnológicos aplicados em finalidades semelhantes, porém, muitas vezes, com resultados distintos (LARANJEIRA; PETRAMALE, 2013; UGÁ, 1995; DALLORA, 2007).

Nessa análise, os benefícios oriundos das diferentes intervenções são medidos em unidades naturais, como anos de vida ganhos ou eventos clínicos evitados (como complicações ou dias de internação hospitalar evitados). Com isso, as medidas de avaliação devem ser comuns a ambas alternativas, de maneira que serão estimadas a diferença de custos e a diferença em efeitos entre ambas as intervenções, o que finalmente gera um cálculo da razão ou taxa de custo-efetividade. Não é possível a comparação de opções que não apresentem uma finalidade em comum (RIVIÉRE; AUGUSTOVSKI, 2011; LARANJEIRA; PETRAMALE, 2013).

Através dos estudos econômicos em saúde, dentre eles as análises de custo (com o custeio por absorção utilizado no âmbito da realidade institucional) e de custo-efetividade, torna-se possível o entendimento de alguns dos impactos assistenciais, clínicos, sociais e econômicos após a aplicação de diferentes intervenções e suas consequências nas condições de vida da população.

A realidade das instituições de saúde no Brasil, sejam elas privadas ou públicas, é de um sistema de gestão, muitas vezes, arcáico, com déficits em recursos humanos, técnicos e tecnológicos. Há uma situação de entraves éticos, financeiros e legais, que muitas vezes impedem a análise profunda da realidade da população, com a destinação dos recursos econômicos para melhores práticas de saúde, condizentes com a realidade socio-econômica daquela população.

A administração das instituições de saúde no país, durante muitos anos, foi executada por profissionais sem formação específica e focada em aspectos multifatoriais que interferem em suas estratégias assistenciais. Atualmente, entretanto, já se pode observar diversos avanços da gestão e incorporação de novas técnicas no setor da saúde. No caso do HCFMRP-USP, utiliza-se o sistema de custeio por absorção, adaptado para a realidade da instituição e da população regional (BONACIM; ARAUJO, 2010).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Estudar a influência da abordagem laparotômica e da endoscópica nos resultados clínicos, assistenciais e nos custos do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática (TCBP).

3.2 ESPECÍFICOS

- Apresentar os resultados pós-operatórios (morbidade, mortalidade e curva de sobrevida) dos tratamentos paliativos por via laparotômica e/ou endoscópica para os TCBP assistidos no HCFMRP-USP.
- Realizar análise de custo e efetividade comparativa para os tratamentos paliativos, laparotômico e/ou endoscópico, entre os TCBP com obstruções biliares e/ou digestivas assistidos no HCFMRP-USP.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho é caracterizado como coorte retrospectivo.

4.2 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

Foram pesquisados artigos nos bancos de dados MEDLINE e SCIELO acerca dos aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, clínicos e assistenciais (métodos de diagnóstico e de estadiamento, tratamento e paliação) sobre os TCBP. Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores: "*periampullary tumors*", "*periampullary neoplasms*", "*ampullary tumors*", "*ampullary neoplasms*", "*biliopancreatic confluence*", "*tumors of the biliopancreatic confluence*", "*pancreatic tumors*", "*pancreatic neoplasms*", "*pancreatic adenocarcinoma*", "*duodenal tumors*", "*duodenal neoplasms*", "*duodenal adenocarcinoma*", "*cholangiocarcinoma*", "*aetiology*", "*epidemiology*", "*pathophysiology*", "*risk factors*", "*clinical presentation*", "*diagnostic*", "*staging*", "*treatment*", "*morbidity*", "*mortality*" e "*palliation*".

4.3 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A PALIAÇÃO DOS TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

No período de 2013 a 2016, foi realizada a revisão da literatura nos bancos de dados *MEDLINE* e *SCIELO*, acerca dos aspectos clínicos e assistenciais que envolvem a paliação dos TCBP. Para tanto foram utilizados os seguintes descritores: "*biliopancreatic confluence AND palliation*", "*tumors of the biliopancreatic confluence AND palliation*", "*periampullary tumors AND palliation*", "*ampullary tumors AND palliation*", "*pancreatic tumors AND palliation*", "*duodenal tumors AND palliation*", "*cholangiocarcinoma AND palliation*", "*pain palliation*", "*radiotherapy*", "*chemotherapy*", "*biliary obstruction*", "*biliary obstruction AND palliation*", "*enteral obstruction", "enteral*

obstruction AND palliation", "palliative care" e "*palliative care AND multidisciplinary team*".

4.4 REVISÃO DA LITERATURA SOBRE ANÁLISE DE CUSTO

Foi realizada a revisão da literatura na base de dados SCIELO e MEDLINE acerca dos conceitos que envolvem a análise de custo e suas aplicações no contexto da gestão em saúde. Foram utilizados os seguintes descritores: "*cost analysis*", "*cost effectiveness*" e "*cost*".

4.5 TRIAGEM E SELEÇÃO DOS CASOS DE TUMORES DA CONFLUÊNCIA BILIOPANCREÁTICA

Inicialmente, junto ao "Serviço de Arquivo Médico e estatística" (SAME) do HCFMRP-USP, foram pesquisados todos os casos em que foram colocadas próteses biliares (plásticas e/ou metálicas) pela via endoscópica, por indicações diversas, como a ocorrência de estenoses por doenças benignas ou não. Da mesma forma, os casos de derivação por via laparotômica foram investigados através das palavras-chave "anastomose bilio-digestiva", "derivação bilio-digestiva", "anastomose colédoco-duodenal", "anastomose colédoco-jejunal" e "anastomose hepático-jejunal".

Com isso, através da busca por procedimentos (endoscópicos ou laparotômicos), foi realizada a triagem de todos os casos submetidos às derivações laparotômica e/ou endoscópica das vias biliares e/ou do trato digestivo (por diversas indicações, fossem elas patologias neoplásicas ou não), no período de 2002 a 2013 no HCFMRP-USP, com o achado total de 702 prontuários. Desses, 426 foram relacionados às derivações laparotômicas de vias biliares e/ou do trato digestivo e 276 referiam-se às derivações endoscópicas, indicadas a partir dos TCBP ou não (Fluxograma 1).

Em seguida, foram selecionados todos os casos com o diagnóstico de neoplasia da confluência biliopancreática. Houve uma nova seleção em que foram computados

somente aqueles pacientes com lesões consideradas irressecáveis segundo os critérios de invasão vascular (da AMS, da porta, da veia cava inferior ou de ramos do tronco celíaco), de trombose do sistema portal ou a presença de metástases à distância (para fígado, peritôneo, omento, linfonodos ou para estruturas extra-abdominais) (SEUFFERLEIN et al, 2014; SHARMA et al, 2011; FREELOVE; WALLING, 2006; LI et al, 2004).

Fluxograma 1 – Triagem e seleção dos casos submetidos às derivações laparotômica e/ou endoscópica das vias biliares e/ou do trato digestivo, para a constituição dos grupos para a pesquisa, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Após a seleção dos casos de tumores irressecáveis foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, para posterior coleta dos dados.

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico de TCBP e que foram submetidos ao tratamento paliativo diante das obstruções biliar e/ou digestiva (laparotômico e/ou endoscópico) no HCFMRP-USP, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2013.

Considerou-se como tratamento paliativo endoscópico (grupo TE) a passagem por via endoscópica de próteses biliares, plásticas ou metálicas, e/ou de próteses entéricas metálicas e auto-expansíveis. Já o tratamento paliativo por laparotomia (grupo TL) ficou definido como a realização de cirurgia de “anastomose bilio-digestiva” e/ou cirurgia de dupla derivação com “anastomose bilio-digestiva” e “entero-entero-anastomose” e/ou “gastro-entero-anastomose”. O grupo geral é aquele composto por todos os sujeitos da pesquisa: o somatório dos grupos TE e TL.

4.5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa:

- Aqueles pacientes com TCBP submetidos ao tratamento exclusivamente com intenção curativa, ou seja, com doença ressecável.
- Pacientes que apresentaram diagnóstico de TCBP, que foram submetidos a tratamento prévio com intenção curativa e evoluíram com recidiva da doença, com a realização de tratamento paliativo (laparotômico e/ou endoscópico) no HCFMRP-USP, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2013.
- Pacientes que foram submetidos a outros procedimentos cirúrgicos em vias biliares e/ou pâncreas, além do procedimento de paliação.
- Pacientes com idade inferior a 14 anos completos.
- Pacientes com outras causas de obstrução neoplásica de vias biliares, diferentes dos TCBP, como obstrução por linfonodomegalia ou por metástases.

Com a aplicação de todos os critérios para inclusão e exclusão, completou-se a triagem de todos os prontuários em que foram documentados 150 pacientes com TCBP e submetidos à paliação endoscópica e/ou laparotômica. Noventa e dois pacientes (61,33%) foram submetidos à derivação laparotômica de vias biliares e/ou do trato digestivo e 58 (38,66%) por via endoscópica (Fluxograma 1).

4.6 CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS, FORMULAÇÃO DO PROTOCOLO DE PESQUISA E COLETA DOS DADOS

Após a aplicação dos critérios para inclusão e exclusão foram estabelecidos três grupos, assim nomeados: “tratamento laparotômico” (TL), “tratamento endoscópico” (TE) e “geral” (TL somado ao TE).

Esses grupos foram analisados segundo o protocolo de pesquisa que considerou os seguintes parâmetros para a coleta de dados (Apêndices 1 e 2): nome, registro no HCFMRP-USP, idade, sexo, data de admissão no “Serviço de Cirurgia Digestiva” do HCFMRP-USP, principais sintomas e achados do exame físico com o tempo de evolução, comorbidades, complicações ou agravos dos TCBP (como a ocorrência de sangramento ou de obstruções biliares e/ou digestivas), classificação de risco anestésico pela “*American Society of Anesthesiology*” (ASA I, II, III e IV) (Anexo 1), exames laboratoriais e de imagem prévios e após os procedimentos, resultados de exames anátomo-patógicos utilizados para a definição diagnóstica, critérios para a irressecabilidade e/ou para a paliação, tempo decorrido entre o início dos sintomas e o estabelecimento do tratamento principal, realização de quimioterapia paliativa, número de procedimentos realizados em caráter ambulatorial e/ou hospitalar, tempo de internação, tempo e número de reinternações, caracterização das complicações precoces (ocorridas em menos de um mês após o procedimento principal) e tardias (ocorridas em mais de um mês após o procedimento principal), caracterização das reintervenções, desfecho e evolução após os procedimentos, com os tempos de seguimento e de sobrevida.

Para o grupo submetido ao tratamento laparotômico, foram ainda caracterizadas as técnicas operatórias, a motivação cirúrgica inicial e a presença de tratamento endoscópico e/ou percutâneo concomitantes, prévios ou após o procedimento principal. Já para aqueles em que foi realizada a paliação endoscópica, também houve a caracterização dos procedimentos endoscópicos, com detalhamento de técnicas e tipos de próteses utilizadas, biliares e/ou entéricas, plásticas e/ou metálicas, assim como a realização concomitante de procedimentos percutâneos e/ou cirúrgicos, prévios ou após o procedimento principal.

Para a análise de custo (Apêndice 3), tomou-se por base o tempo total (em dias) de internações hospitalares referentes ao tratamento após o diagnóstico do TCBP, com a consideração de toda a evolução e o seguimento após o procedimento de paliação, seguindo a referência do valor médio diário da internação na “enfermaria de cirurgia” do HCFMRP-USP, do ano de 2013. Foram ainda computados os números e os tipos de procedimentos cirúrgicos, anestésicos, endoscópicos e/ou percutâneos que foram realizados para o tratamento paliativo dos TCBP, também segundo a referência de valores médios por tipo de procedimentos do HCFMRP-USP, no ano de 2013. Para os casos de “tratamento endoscópico” foram diferenciados os valores médios entre as próteses biliares metálicas auto-expansíveis e as plásticas.

Após a definição desses critérios e aspectos que compõem o protocolo, iniciou-se a coleta dos dados através da revisão e análise dos prontuários e exames dos pacientes avaliados e seguidos pela equipe da Cirurgia Digestiva do HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013. Os dados coletados foram inseridos em planilhas e, a seguir, submetidos às análises estatísticas e às confecções de tabelas, fluxogramas e gráficos.

4.7. ELABORAÇÃO E ANÁLISE DE CRITÉRIOS QUE COMPÕEM O PERFIL DOS GRUPOS

Para a definição do perfil dos grupos “geral”, TE e TL foram considerados o número de integrantes de cada grupo, sua distribuição temporal segundo a quantidade de procedimentos por ano, o sexo, a idade, as comorbidades mais prevalentes, a classificação de ASA (Anexo 1), as principais síndromes correlatas aos TCBP (colestática e de obstrução digestiva), os principais sinais e sintomas, os resultados de exames anatomopatológicos, o perfil laboratorial sérico de parâmetros nutricionais e/ou imunológicos, os valores séricos de bilirrubina direta prévios e após o procedimento paliativo principal, os métodos de imagem empregados para o diagnóstico e estadiamento e, por fim, os principais critérios utilizados para a definição da ressecabilidade ou não.

Cada um dos grupos (TE e TL) foi distribuído segundo seu número absoluto de integrantes e proporcionalmente ao volume total de pacientes (TE somado ao TL). Esse mesmo número foi distribuído, em números absolutos, temporalmente segundo o ano e o tipo de paliação empregada.

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a data da primeira avaliação no Serviço de Cirurgia Digestiva foi obtido com base nas informações de duração dos principais sinais e sintomas (em dias) constantes no atendimento inicial da mesma equipe, em que foram calculados a média, a mediana e os valores mínimo e máximo para os grupos “geral”, TE e TL.

O perfil da idade (em anos de vida) foi definido e comparado a partir da média, mediana e valores mínimo e máximo para os grupos “geral”, TE e TL.

As comorbidades de relevância para o resultado do procedimento paliativo principal, os principais sinais e sintomas, as síndromes correlatas aos TCBP e os resultados de exames anatomopatológicos foram distribuídos segundo seus respectivos números totais de casos somados (N) e suas proporções estatísticas simples (%) em relação ao número de integrantes de cada grupo (“geral”, TE e TL).

A classificação de ASA é dividida em classes I, II, III e IV, as quais também foram, cada uma, distribuídas segundo seu número total de casos somados (N) e sua proporção estatística simples em relação ao número final de integrantes de cada grupo.

Para a definição do perfil laboratorial sérico de parâmetros nutricionais e/ou imunológicos foram considerados os valores médios de hemoglobina, de bilirrubina, de albumina, de creatinina e do “*International Normalized Ratio*” (INR), os quais também foram distribuídos com seus respectivos “desvios-padrão” para cada um dos grupos. De maneira semelhante, foram considerados os valores séricos médios, com seus respectivos “desvios-padrão”, de bilirrubina direta, pré e pós procedimento, para a análise laboratorial da resolução da síndrome colestática após a execução do principal método paliativo, seja ele endoscópico ou laparotômico.

Os métodos de imagem empregados para o diagnóstico e estadiamento foram divididos em “invasivos”, para aqueles em que houve a utilização de técnicas cirúrgicas e/ou endoscópicas para o diagnóstico, como a EUS ou a colangiografia pelo dreno de vias biliares (em “T” ou Kehr), e em “não invasivos”, para aqueles em que foi mínimo o contato direto com o paciente, como a US ou a CRNM. Esses métodos foram distribuídos segundo o seu tipo e o seu número absoluto por grupos. Foi também calculada a proporção entre o número de cada um dos métodos de exames realizados em relação ao número total de pacientes por grupo.

Por fim, foram listados e avaliados os principais critérios empregados para definir a ressecabilidade ou não dos TCBP, bem como as motivações para a indicação da paliação. Esses resultados foram distribuídos considerando-se sua soma (N) e sua proporção (%) em relação aos grupos (“geral”, TE e TL) e ao número de integrantes, segundo os tipos de critérios e indicações para o tratamento paliativo.

4.8. ANÁLISE DOS ASPECTOS TÉCNICOS E CLÍNICOS PARA A CARACTERIZAÇÃO ESPECÍFICA DOS GRUPOS DE TRATAMENTOS LAPAROTÔMICO E ENDOSCÓPICO

O grupo de tratamento laparotômico (TL) apresentou aspectos específicos que se referem às técnicas cirúrgicas empregadas (tipos de anastomoses, estruturas envolvidas, dissecções e ressecções), os quais foram avaliados segundo sua distribuição por tipos, números absolutos e proporções em relação a sua amostra.

Para esse mesmo grupo, foram documentadas as indicações cirúrgicas iniciais, que em muitas vezes não foram paliativas. Esses indicadores foram distribuídos graficamente segundo seu valor absoluto e sua proporção em relação à amostra do grupo TL.

O grupo de tratamento endoscópico (TE) também apresentou especificidades que foram consideradas, as quais se referiram ao emprego de próteses biliares, enterais e pancreáticas (e seus subtipos), ao uso do EUS para concomitante bloqueio do plexo celíaco, às técnicas aplicadas para acesso às vias biliares, às motivações

para o insucesso na conclusão do procedimento e às principais indicações para a realização de múltiplos procedimentos.

Os métodos de acesso às vias biliares foram caracterizados e distribuídos segundo seu número absoluto e sua proporção em relação à amostra do grupo TE. Da mesma forma, as principais indicações para a realização de mais de um procedimento e as motivações para o insucesso na sua conclusão também foram analisados.

Foi calculada a proporção entre o total de procedimentos paliativos específicos e o respectivo número de pacientes para cada um dos grupos, o que gerou a relação média do número de procedimentos por paciente. De maneira semelhante, foram documentados os procedimentos ditos “complementares”, uma vez que interferiram nos resultados finais da paliação, os quais foram distribuídos segundo os tipos, os números absolutos e a sua proporção por grupo.

4.9. ANÁLISE DOS ASPECTOS ASSISTENCIAIS DE SAÚDE, DE COMPLICAÇÕES E DE ÓBITOS RELACIONADOS AOS MÉTODOS DE PALIAÇÃO DOS TCBP

A assistência em saúde diante dos casos de TCBP, com indicação para a paliação no HCFMRP-USP, foi realizada em regimes “ambulatorial” e “hospitalar”. Definiu-se como “ambulatoriais” aqueles casos em que não ocorreram internação hospitalar, com permanência na instituição por menos que 24 horas, enquanto que foram considerados como regime “hospitalar” aquelas situações em que foi necessária a permanência por mais de 24 horas.

Foram calculados os números de procedimentos e sua proporção pelo número de pacientes, segundo os grupos.

Para a avaliação dos procedimentos realizados em regime ambulatorial, foi realizada uma proporção entre estes e o número total de sessões (ambulatoriais e hospitalares). Além disso, foi registrado o número de pacientes com o tratamento totalmente realizado na via ambulatorial além de sua proporção em relação ao número de casos por grupo.

As internações foram caracterizadas de acordo com o somatório de todos os dias de tratamento paliativo, em regime hospitalar, considerando-se as reinternações, as quais foram definidas como aquelas que ocorreram secundariamente e após a internação relacionada ao tratamento paliativo principal.

Foram calculadas a média, a mediana, as durações mínima e máxima, em dias, e seus “desvios-padrão”, para as internações e as reinternações. Para essas últimas, foi também computada a quantidade de casos em que foi necessário pelo menos uma reinternação, com o cálculo de sua proporção em relação ao número total de pacientes por grupos.

Os procedimentos realizados sob supervisão do médico anestesiologista também foram registrados, assim como sua proporção em relação ao número total de procedimentos realizados (com ou sem o suporte desse profissional).

Foi documentada também a realização ou não de quimioterapia paliativa, com o cálculo de sua proporção por cada grupo, com o cálculo da média e mediana de sessões por paciente, além da caracterização dos medicamentos utilizados em cada caso.

As complicações relacionadas aos métodos de paliação foram divididas em precoces, para aquelas que ocorreram durante o primeiro mês após a instituição do principal procedimento paliativo e, em tardias, para aquelas que ocorreram após esse período. Para os dois “tipos” de complicações foram caracterizadas as doenças e suas taxas de ocorrência em relação ao número total de complicações por grupos (“geral”, TE e TL), ou seja, as taxas de morbidade precoce e tardia (calculadas no geral, após a soma da frequência de ocorrência de cada uma das doenças, e em específico para cada uma delas).

Houve também a qualificação e a quantificação dos principais procedimentos realizados para a resolução das complicações (precoce e tardia), bem como foram calculadas suas taxas de realização em relação a ocorrência de complicações, o que também foi divido segundo os grupos “geral”, TE e TL.

Para o estudo do desfecho clínico e assistencial, referente a paliação dos TCBP, considerou-se como possibilidades a “alta ambulatorial”, a perda de seguimento no HCFMRP-USP, a continuidade do seguimento até a atualidade (tem-se como atual o momento da coleta de dados durante o ano de 2014) e a evolução para o óbito. Para essas variáveis, foram calculados seus valores absolutos em número de ocorrências e suas taxas em relação aos grupos.

Para aqueles casos em que foi registrada a data do óbito e as suas causas, optou-se pela sua tabulação e quantificação, além do cálculo das suas taxas em relação ao número total de óbitos de cada grupo.

Nota-se que, em diversos casos, a causa *mortis*, bem como a sua data de ocorrência, não foram registrados em todos os prontuários de saúde. Para tanto, optou-se pela verificação e busca ativa, através do contato telefônico, de todos os casos envolvidos na pesquisa, com a coleta de informações referentes à situação de vida dos pacientes e, caso pertinente, a data de ocorrência do óbito.

A partir desses dados, foi possível o cálculo das taxas de mortalidade geral, distribuída entre todos os grupos, e das mortalidades precoces (aplicado àqueles em que houve o óbito em até um mês após o início do tratamento paliativo principal) e tardias (para aqueles em que a morte ocorreu após um mês da instituição do principal método de paliação). Além disso, tornou-se também possível o cálculo do tempo de vida desde a realização do procedimento até o óbito (em dias) após a realização do tratamento paliativo, com seus valores médios, medianos, mínimos e máximos, “desvios-padrão” e as suas taxas para todos os grupos.

A sobrevida foi calculada com base no tempo de seguimento de todos os casos desde a realização do principal procedimento paliativo até o momento da coleta dos dados, no ano de 2014, em que se consideraram os casos de pessoas que morreram, que ainda se encontram vivas ou que têm sua situação de vida ignorada, uma vez que, por motivos diversos, perderam seguimento junto ao HCFMRP-USP. Esses grupos também foram avaliados com a observação das curvas de sobrevida segundo algumas covariáveis, como a idade, o sexo, a classificação de ASA, a ocorrência ou não de agravos devido ao TCBP (obstruções digestiva e/ou biliar), a presença (ou não) de complicações (precoces e/ou tardias) após a paliação endoscópica ou

laparotômica, a ocorrência (ou não) de colangite (branda ou grave) após a realização do procedimento paliativo e segundo o tipo de prótese biliar utilizada no grupo TE.

4.10. ANÁLISE ECONÔMICA

A análise de custo foi desenvolvida sob a perspectiva do HCFMRP-USP, ou seja, os custos incorridos dentro de uma instituição pública de nível terciário de atenção em saúde, a qual é integrada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e vinculada à Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, com as finalidades de assistência, pesquisa e ensino à população do referido estado e de todo o país (DALLORA, 2007).

Para a avaliação dos custos que envolveram o tratamento paliativo dos TCBP, seja a via laparotômica e/ou a endoscópica, foi elaborado o micro custeio de todos os procedimentos endoscópicos, percutâneos, laparotômicos e anestésicos (o que também inclui o tempo de permanência na "Unidade de Recuperação Anestésica"), além do período de internação hospitalar na enfermaria de cirurgia do HCFMRP-USP. Para cada uma dessas variáveis, foram considerados seus respectivos custos médios para o ano de 2013.

A metodologia utilizada baseou-se no custeio por absorção, em que são considerados os custos diretos e indiretos, de maneira que para esses últimos foram adotados critérios de rateio estabelecidos para a realidade da própria instituição (recursos técnicos, humanos, tecnológicos, energéticos e materiais) (DALLORA, 2007).

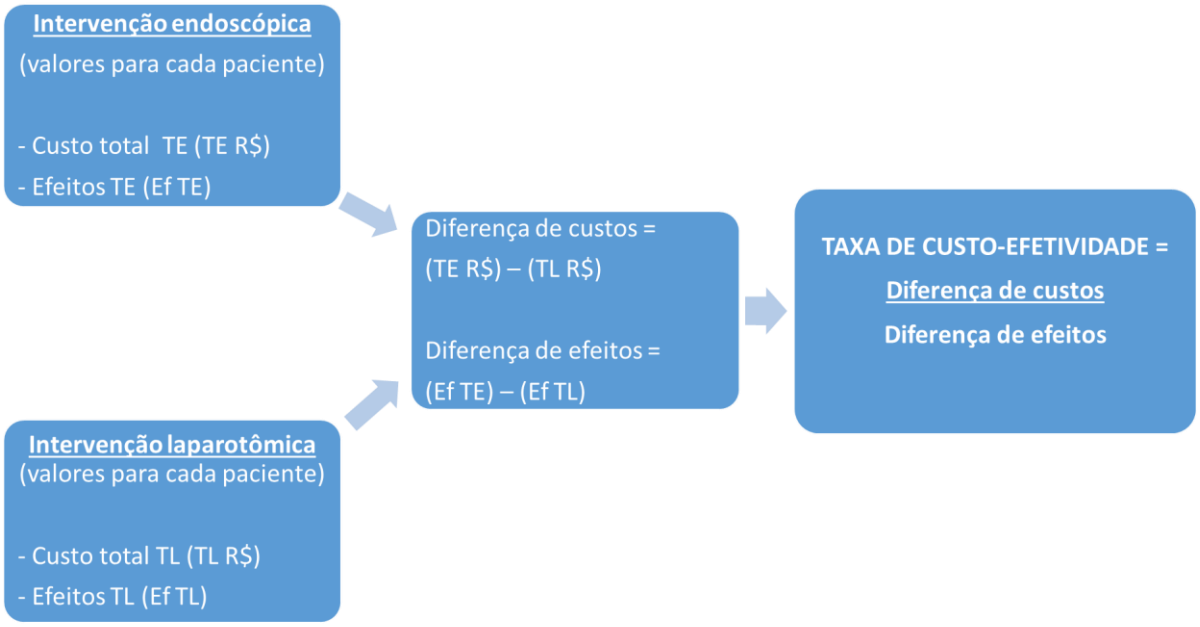
Nos casos de paliação endoscópica, foram inicialmente excluídos do seu cálculo de micro custeio médio, os custos com as próteses biliares e/ou entéricas, os quais foram posteriormente considerados e adicionados, após sua utilização em cada um dos pacientes.

Em todos os grupos foram contabilizados os custos dos procedimentos aplicados em suas respectivas complicações (quando ocorreram), fossem eles endoscópicos, cirúrgicos, percutâneos e/ou anestésicos.

Após a tabulação dos custos totais e específicos, optou-se pelo seu cálculo médio, mediano, de valores mínimos e máximos e “desvios-padrão” para cada um dos grupos. De maneira semelhante foram calculados os valores médio, mediano, mínimos, máximos e “desvios-padrão” das cirurgias, das anestesias, dos cuidados pós-anestésicos, das colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas (e de cada uma de suas respectivas próteses biliares) e das diárias do HCFMRP-USP.

Foi definido como “custo por procedimento” aquele em que foi calculado o valor envolvido especificamente para a realização do procedimento paliativo (o ato cirúrgico em si ou a endoscopia com CPRE) de cada caso. Denominou-se como “custo total” aquele em que foram somados todos os custos que envolveram a paliação das obstruções de vias biliares e/ou digestivas, ou seja, o somatório dos custos de cada procedimento (endoscópico, percutâneo e laparotômico), da anestesia, do tempo de permanência na “Unidade de Recuperação Anestésica” e do período de internação hospitalar para cada paciente dos grupos TE e TL. O “custo global” considerou o somatório dos custos totais de todos os pacientes de TE e de TL.

Para o estudo de custo-efetividade, foi aplicada a razão entre as diferenças de custos medianos de todo o tratamento paliativo das obstruções de vias biliares e/ou digestivas para cada caso de TE e de TL (“custos totais”), sobre a diferença em efeitos (taxas de complicações precoces e tardias após procedimentos, dias medianos de internação em regime hospitalar e tempo de sobrevida em 1 ano) entre ambos os grupos (Fluxograma 2) (RIVIÉRE; AUGUSTOVSKI, 2011).



Fluxograma 2 – Cálculo da taxa de custo-efetividade entre os grupos TE e TL.

Portanto, para o cálculo da diferença de custos foi utilizada a mediana do custo assistencial total, por pacientes, dos grupos TE e TL, enquanto que, para os efeitos, foram consideradas as respectivas taxas de complicações precoces e tardias, além da mediana do total de dias de internação em regime hospitalar e da curva de sobrevida em 1 ano para cada paciente dos grupos TE e TL.

4.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foram aplicados os estudos de teste qui-quadrado para as variáveis categóricas e os testes de Wilcoxson e t de *student* independente para as quantitativas (com seus respectivos intervalos de confiança – IC).

Dessa forma, tem-se que, para os valores de “p” maiores ou iguais a 0,05 e intervalos de confiança que englobam o valor zero, há evidência de semelhança entre os grupos.

Para a análise de sobrevivência (sobrevida) em todos os pacientes (grupos TL e TE):

- Foram observados os tempos desde o procedimento principal até o evento de interesse, que foi o óbito.
- Ocorreram algumas observações que foram censuradas, uma vez que o tempo até o evento (óbito) foi maior do que aquele que foi registrado (2002 a 2013).
- Algumas observações, com tempo igual a zero (em que não houve registro de seguimento), foram retiradas, uma vez que não trouxeram informações para o estudo estatístico (5 observações).

Houve um total de 145 observações, das quais 114 foram completas (já que se observou o evento de interesse) e 31 foram censuradas (não ocorreu o evento de interesse).

Foram também consideradas algumas covariáveis: a idade, o sexo, o acesso laparotômico ou endoscópico, a classificação de ASA (I a V), a presença (ou não) de agravos devido ao TCBP (obstruções biliar e/ou digestiva), as complicações após a instituição do tratamento principal (com ou sem complicações), a presença ou não de colangite e o tipo de prótese biliar aplicada no grupo TE.

Para a descrição dos dados de sobrevida e suas covariáveis foi utilizado o estimador de Kaplan-Meyer. Já para o primeiro entendimento da influência das covariáveis nos tempos de sobrevida, foi utilizado o teste não paramétrico de *logrank* (MANTEL, 1966). Com H0: $S_1(t) = S_2(t)$, então quando se rejeita H0 (valor-p menor que 0,05) tem-se a evidência de que as curvas de sobrevida não são iguais, ou seja, o comportamento dos tempos de sobrevida dos grupos são diferentes. Quando há mais de dois grupos, a rejeição do H0 indica que temos evidência de que pelo menos uma das curvas de sobrevida é diferente das demais.

O estimador de Kaplan-Meier permite estimar a função de sobrevivência.

Sejam t_1<t_2<⋯<t_k, os k tempos distintos e ordenados de falhas; d_j denotando o número de falhas em t_j, j=1,2,...,k e n_j o número de indivíduos sob risco em t_j, ou seja, os indivíduos que não apresentaram o evento de interesse e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j. O estimador produto-limite de Kaplan-Meier é, então, definido por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j<t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right) = \prod_{j:t_j<t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j} \right)$$

O estimador de Kaplan-Meier é utilizado para identificar o comportamento dos tempos de acordo com categorias de covariáveis de interesse, produzindo assim, evidências de possíveis fatores que possam afetar os tempos de sobrevida estudados.

Para o conjunto de dados da análise de sobrevivência foi utilizada a regressão de Weibull. Assume-se uma análise de dados baseada na distribuição de Weibull com dois parâmetros. Sua função densidade de probabilidade é dada por:

$$f(t_i) = \frac{\alpha\, t_i^{\alpha-1} \exp\{-\left(\frac{t_i}{\lambda}\right)^{\alpha}\}}{\lambda^{\alpha}} \quad (1)$$

onde, ti > 0 denota os tempos de sobrevida após o procedimento. Os parâmetros λ e α denotam, respectivamente, os parâmetros de escala e de forma para a distribuição. Diferentes valores de α levam a diferentes formas para a distribuição o que a torna muito flexível na análise de dados para tempos de sobrevivência. O objetivo é estimar a função de sobrevivência, convencionalmente denotada por S e definida por:

$$S(t^*) = P(T > t^*) \quad (2)$$

onde t* é um tempo qualquer fixado, T é o tempo de sobrevivência, e P denota probabilidade de um evento. Assumindo a distribuição de Weibull descrita em (1), tem-se que,

$$S(t^*) = \exp\left\{-\left(\frac{t^*}{\lambda}\right)^{\alpha}\right\} \quad (3)$$

Estimadores para os parâmetros λ e α podem ser obtidos usando o método de máxima verossimilhança, maximizando a função de verossimilhança $L(\lambda, \alpha)$ na presença de dados censurados usando métodos numéricos.

Assumir agora um modelo de regressão de Weibull para os tempos de sobrevida após o procedimento definido por:

$$\log(t_i) = \beta_0 + \beta_1 \text{Grupo}_i + \beta_2 \text{Idade}_i + \beta_3 \text{Sexo}_i + \beta_4 \text{ASA}_i + \beta_5 \text{Complicação}_i + \beta_6 \text{Colangite}_i + \beta_7 \text{Agravo TCBP} + \sigma^* \quad (4)$$

onde, ti denotam os tempos de sobrevida, i = 1,...,n; β0, β1, β2 , β3 , β4 , β5, β6 e β7 são parâmetros de regressão.

Na prática, em geral maximiza-se o logaritmo da função de verossimilhança na determinação dos estimadores de máxima verossimilhança usando algum método numérico, usualmente disponível em softwares estatísticos.

4.12. COMITÊ DE ÉTICA

O trabalho está inscrito na "Plataforma Brasil", sob o número 38194614.0.0000.5440, e foi aprovado pelo "Comitê de Ética em Pesquisa" (CEP) do HCFMRP-USP (processo de número 15918/2014) (Anexo 02).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 PERFIL GERAL DOS GRUPOS

Após a triagem dos prontuários, foram documentados 150 pacientes com TCBP. A paliação da obstrução biliar e/ou do trato digestivo por via endoscópica foi realizada em 58 pacientes (38,66%) e através de laparotomia em 92 casos (61,33%) (Gráfico 1).

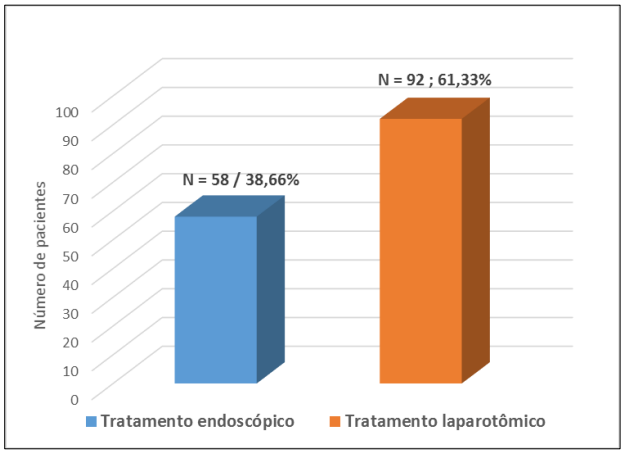


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes com TCBP segundo o tipo de acesso para o procedimento paliativo realizado, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Os pacientes pertencentes a esses dois grupos foram distribuídos quantitativamente e separados temporalmente, conforme demonstra o gráfico 2.

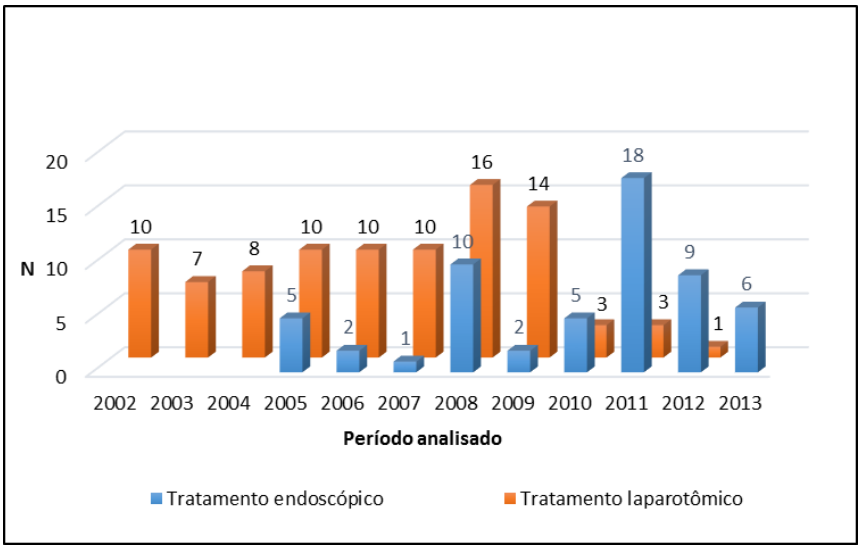


Gráfico 2 – Distribuição temporal dos casos de TCBP segundo o tipo de acesso para o procedimento paliativo realizado, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

O número absoluto de pacientes com TCBP submetidos a paliação por via laparotômica (TL) manteve-se constante, com discretas oscilações, desde 2002 até 2009, quando houve uma redução abrupta e persistente, que chegou a zero em 2013. A opção preferencial pela abordagem endoscópica das vias biliares e do trato digestivo (TE), com intenção paliativa diante dos TCBP, iniciou-se no HCFMRP-USP a partir de 2005, enquanto que a derivação laparotômica já era tradicionalmente empregada há vários anos.

Observou-se que todo o grupo apresentou em média 70,55 dias de intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira avaliação no Serviço de Cirurgia Digestiva do HCFMRP-USP (mediana de 60 e variação de 0 a 600 dias). Observa-se que não houve diferença significativa (p = 0,3068) para esse intervalo de tempo entre os dois grupos. Para o grupo TE esse intervalo foi, em média, de 63,80 dias (mediana de 60 e variação de 0 a 365 dias), enquanto que para TL foi de 74,72 dias (mediana de 60 e valores mínimo e máximo, respectivamente, de 3 e 600 dias) (Gráfico 3).

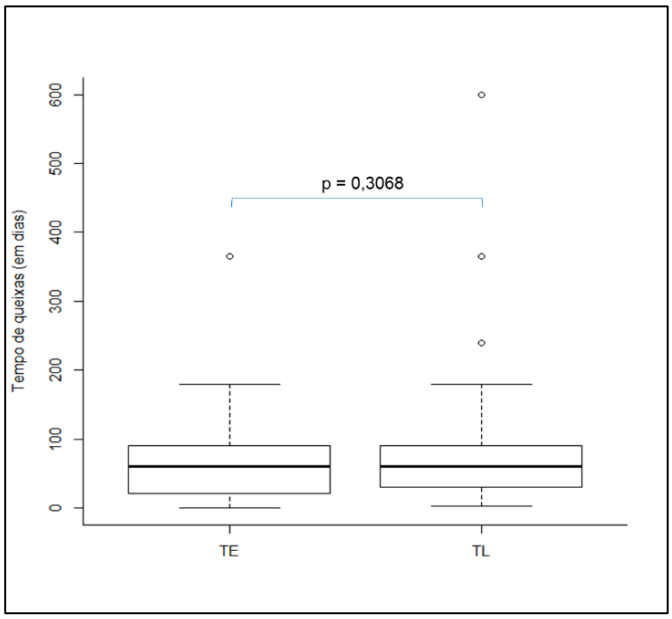


Gráfico 3 – Distribuição dos grupos TE e TL quanto ao intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a primeira avaliação no Serviço de Cirurgia Digestiva do HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013.

A idade de todo o grupo, no momento da avaliação inicial foi, em média, de 62,29 anos (mediana de 63, com idades mínima e máxima, respectivamente, de 26 e 88 anos), enquanto que para aqueles submetidos ao TE foi de 66,12 anos (mediana de 66 e idades mínima e máxima, respectivamente, de 26 e 88 anos) e para o TL essa

média foi de 59,88 anos (mediana de 60 e idades mínima e máxima, respectivamente, de 26 e 83 anos), o que revela diferença entre os dois grupos (p = 0,0036) (Tabela 1).

O sexo masculino (N = 82, 54,66%) foi mais prevalente que o feminino (N = 68, 45,33%) para o grupo geral (TL somados ao TE), o que se manteve após a divisão em dois grupos (TL e TE) (p = 0,68) (Tabela 1).

O tabagismo, o etilismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o DM II apresentaram-se como as comorbidades mais prevalentes de forma semelhante entre todos os grupos (p > 0,05). As demais doenças, como dislipidemia, cardiopatias, acidente vascular encefálico, pancreatite crônica, pneumopatias e doença de Chagas, apareceram em menor número, porém com incidência semelhante entre os grupos (p > 0,05). Apenas o hipotireoidismo mostrou-se mais prevalente no grupo TE (Tabela 1).

A classificação de ASA II foi a mais prevalente: 54% (N = 81), 58,62% (N = 34) e 51,08% (N = 47), respectivamente, para o grupo geral, TE e TL. A prevalência da classificação de ASA I foi, respectivamente, de 36% (N = 54), 34,48% (N = 20) e 36,95% (N = 34) para os grupos “geral”, TE e TL. Seguindo a mesma sequência, a prevalência da classificação de ASA III foi, respectivamente, de 10% (N = 15), 6,89% (N = 4) e 11,95% (N = 11). Não houve nenhum caso classificado como ASA IV. Para ambos os grupos, TE e TL, essa distribuição foi homogênea (p > 0,05) (Tabela 1).

A prevalência das síndromes correlatas aos TCBP também se mostrou equivalente entre os grupos (p > 0,05), com destaque para a síndrome colestática que ocorreu em 90% (N = 135) de todos os casos, inclusive para aqueles de TL (N = 81, 88,04%) e de TE (N = 54, 93,1%). A obstrução digestiva por compressão e/ou invasão tumoral foi pouco frequente (Tabela 1).

Os principais sinais e sintomas observados em todos os grupos foram icterícia, dor abdominal, síndrome consuptiva, hiporexia, náuseas, vômitos, massa abdominal, prurido, febre e sangramento digestivo. Para a maioria desses achados houve homogeneidade entre os grupos, com exceção da febre, náuseas, vômitos e massa abdominal (p < 0,05) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos grupos geral, TE e TL segundo aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

		Geral	Tratamento endoscópico	Tratamento laparotômico	
		Média (desvio padrão)	**Média (desvio padrão)**	**Média (desvio padrão)**	**Valor p (IC 95%)**
Idade (anos de vida)		62,29 (12,78)	66,12 (12,71)	59,88 (12,30)	**0,0036 (2,07 ; 10,40)**
		N / %	**N / %**	**N / %**	**Valor p**
Sexo	Masculino	82 / 54,66	30 / 51,72	52 / 56,52	0,6844
	Feminino	68 / 45,33	28 / 48,27	40 / 43,47	
Comorbidades que interferem para o risco do procedimento	Tabagismo	79 / 52,66	29 / 50	50 / 54,34	0,7252
	HAS	60 / 40	22 / 37,93	38 / 41,3	0,8107
	Etilismo	55 / 36,66	20 / 34,48	35 / 38,04	0,7897
	Diabete melito	46 / 30,66	18 / 31,03	28 / 30,43	1
	Dislipidemia	20 / 13,33	8 / 13,8	12 / 13,04	1
	Cardiopatia	18 / 12	8 / 13,8	10 / 10,86	0,7805
	AVE	9 / 6	5 / 8,62	4 / 4,34	0,4715
	Hipotireoidismo	8 / 5,33	7 / 12,06	1 / 1,08	**0,0110**
	Pneumopatia	5 / 3,33	3 / 5,17	2 / 2,17	0,5966
	Pancreatite crônica	3 / 2	1 / 1,72	2 / 2,17	1
	Outros	15 / 10	5 / 8,62	10 / 10,86	0,8668
Classificação de ASA	I	54 / 36	20 / 34,48	34 / 36,95	0,5104
	II	81 / 54	34 / 58,62	47 / 51,08	
	III	15 / 10	4 / 6,89	11 / 11,95	
	IV	0	0	0	
Principais síndromes associadas aos TCBP	Colestática	135 / 90	54 / 93,1	81 / 88,04	0,4675
	Obstrução digestiva	10 / 6,67	4 / 6,9	6 / 6,52	1
	Nenhuma	4 / 2,66	1 / 1,7	3 / 3,26	0,9613
Principais sinais e sintomas prévios aos procedimentos	Icterícia	133 / 88,66	52 / 89,65	81 / 88,04	0,9691
	Dor	121 / 80,66	45 / 77,58	76 / 82,60	0,5849
	Síndrome consuptiva	120 / 80	46 / 79,31	74 / 80,43	1
	Hiporexia	68 / 45,33	29 / 50	39 / 42,4	0,4574
	Náuseas e/ou vômitos	54 / 36	14 / 24,1	40 / 43,47	**0,0258**
	Massa abdominal	48 / 32	12 / 20,68	36 / 39,13	**0,0294**
	Prurido	32 / 21,33	14 / 24,13	18 / 19,56	0,6447
	Febre	23 / 15,33	15 / 25,86	8 / 8,69	**0,0090**
	Sangramento digestivo	2 / 13,33	0	2 / 2,17	0,5225

HAS - Hipertensão arterial sistêmica, AVE - Acidente vascular encefálico, INR - International normalized ratio, ASA - *American Society of Anestesiology*.

As amostras para exames anatomopatológicos foram coletadas por vias endoscópica, eco-endoscópica, percutânea e intra-operatória ou após a necropsia. Houve prevalência dos casos de adenocarcinoma ductal pancreático (N = 93, 62%), localizados no próprio órgão, no fígado ou em outras topografias, sobre aqueles de adenocarcinoma de papila duodenal (N = 15, 10%), tumores neuroendócrinos (TNE) duodenais ou pancreáticos (N = 2, 1,33%) e colangiocarcinomas (N = 4, 2,66%). Não foram documentados casos com resultado de exame anatomopatológico originário de metástases por adenocarcinoma pancreático no grupo TE, assim como para os TNE e nenhum diagnóstico por necropsia no grupo TL.

Observa-se que em 29,31% (N = 17) dos casos de TE não foram realizados exames anatomopatológicos durante a paliação, o que foi diferente em relação ao grupo TL (p = 0,0001), em que todos foram submetidos a exames anatomopatológicos

confirmatórios. Em 17,24% (N = 10) dos casos do grupo TE, contra 4,34% (N = 4) do TL (p = 0,185), o resultado do exame mostrou-se inconclusivo (Tabela 2).

Para a avaliação do perfil metabólico e nutricional foram definidos os valores médios de hemoglobina, bilirrubina total, albumina e creatinina prévios ao início do tratamento principal, assim como o valor do INR, os quais mostraram-se igualmente homogêneos entre os grupos (p > 0,05) (Tabela 2).

Tabela 2 – Aspectos laboratoriais dos pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, pelas vias laparotômica ou endoscópica, no período de 2002 a 2013, no HCFMRP-USP.

		Geral	Tratamento endoscópico	Tratamento laparotômico	Valor p
		N / %	N / %	N / %	
Resultados exames anátomo-patológicos	Adenocarcinoma de pâncreas	63 / 42	20 / 34,48	43 / 46,74	0,1898
	Metástases hepáticas por adenocarcinoma pancreático	24 / 16	0	24 / 26,08	**0,0001**
	Metástases outras por adenocarcinoma pancreático	6 / 4	0	6 / 6,52	0,0821
	Adenocarcinoma de duodeno ou papila	15 / 10	7 / 12,06	8 / 8,69	0,6956
	Tumor neuroendócrino de duodeno	1 / 0,66	1 / 1,72	0	1
	Tumor neuroendócrino de pâncreas	1 / 6,66	1 / 1,72	0	0,3867
	Colangiocarcinoma	4 / 2,66	2 / 3,44	2 / 2,17	1
	Não foi realizado	17 / 11,33	17 / 29,31	0	**0,0001**
	Resultado não consta no prontuário	6 / 4	2 / 3,44	4 / 4,34	1
	Inconclusivo	14 / 9,33	10 / 17,24	4 / 4,34	**0,0185**
	Necropsia	4 / 2,66	4 / 6,89	0	**0,0209**
	Outro	5 / 3,33	5 / 5,43	0	**0,0077**
		Média (desvio padrão)	**Média (desvio padrão)**	**Média (desvio padrão)**	**Valor p (IC 95%)**
Perfil sérico imunológico e nutricional prévios ao tratamento paliativo	Hemoglobina	11,70 (1,75)	11,75 (1,75)	11,67 (1,76)	0,7938 (-0,52 ; 0,69)
	Bilirrubina total	16,30 (12,27)	15,61 (11,36)	16,70 (12,81)	0,6032 (-5,22 ; 3,04)
	Albumina	3,39 (0,61)	3,25 (0,63)	3,46 (0,60)	0,0934 (-0,45 ; 0,03)
	INR	1,33 (0,69)	1,50 (0,95)	1,23 (0,44)	0,0781 (-0,03 ; 0,56)
	Creatinina	0,86 (0,51)	0,84 (0,40)	0,87 (0,56)	0,7807 (-0,19 ; 0,14)

Os valores séricos medianos de bilirrubina direta reduziram-se após a realização do procedimento principal para todo o grupo (geral), assim como para os casos de TE e TL. A bilirrubinemia direta prévia à instituição do tratamento paliativo era semelhante (p = 0,06217) na comparação entre os grupos TE e TL.

Houve redução significativa dos níveis medianos de bilirrubina direta após a realização do tratamento paliativo endoscópico (p = 0,0014) e laparotômico (p < 0,05) (Gráfico 4). Todavia, após os tratamentos, os valores séricos do grupo TL foram menores que o TE (p = 0,0248) (Gráfico 4).

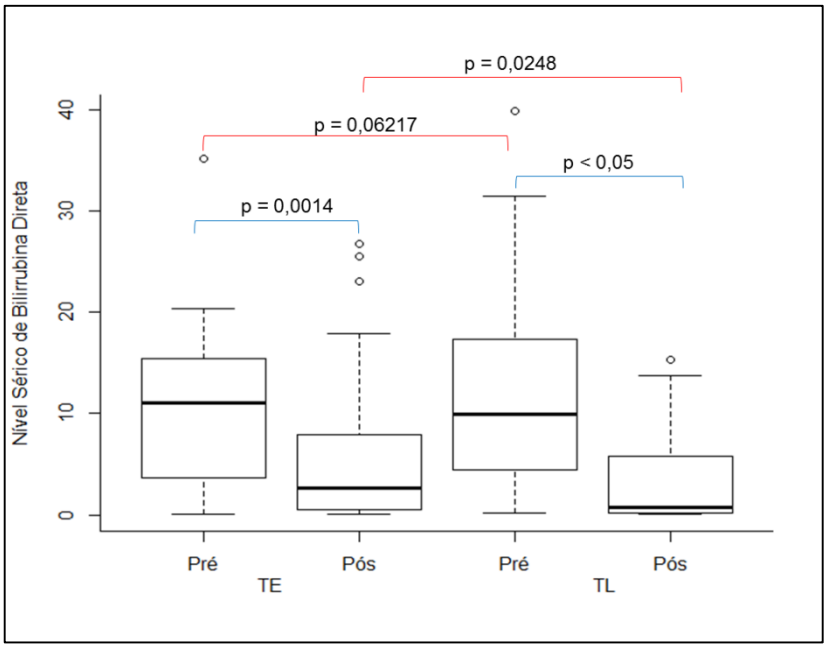


Gráfico 4 – Valores séricos medianos de bilirrubina direta nos pacientes com TCBP, antes e depois do tratamento paliativo, segundo os grupos TE e TL, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Houve diferença entre os valores séricos medianos de bilirrubina direta pré e pós-tratamento naqueles casos do grupo TE em que foi introduzida apenas a prótese metálica (p < 0,05). O mesmo não ocorreu, contudo, para os casos do mesmo grupo em que foram introduzidas exclusivamente as próteses plásticas (p = 0,1171) ou as metálicas associadas às plásticas (p = 0,2963) (Gráfico 5).

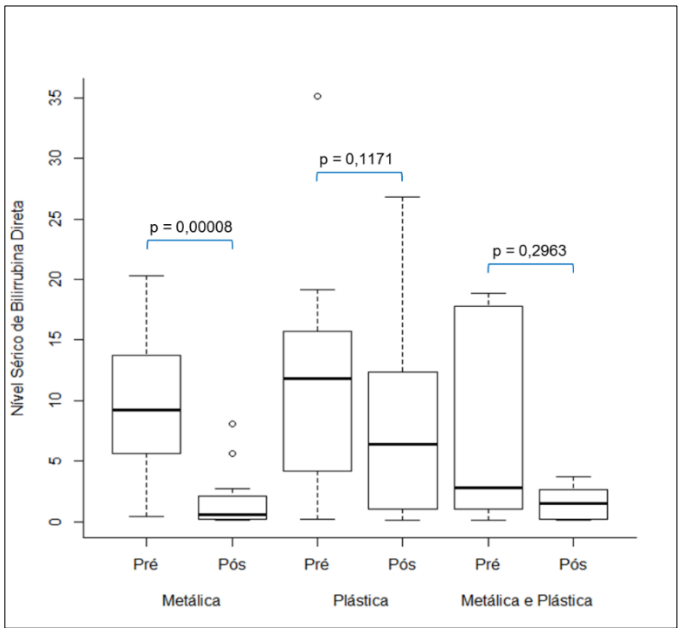


Gráfico 5 – Valores séricos medianos de bilirrubina direta nos pacientes com TCBP, antes e depois da instituição do tratamento paliativo, segundo o tipo de prótese biliar introduzida pela via endoscópica (TE), no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Os métodos de imagem empregados para o diagnóstico e o estadiamento estão relacionados na tabela 3 e separados em "não invasivos" (US, CT e CRNM abdominal) e "invasivos" (colangiografia pelo dreno de Kehr, EUS e CPRE diagnóstica). A proporção dos métodos de imagem por casos foi equivalente para todos os grupos, em média 2,24 exames / procedimentos por paciente no grupo "geral" e, respectivamente, 2,43 e 2,12 para TE e TL). As proporções de CRNM, de colangiografias pelo dreno de Kehr e de EUS realizados foram maiores para o grupo TE ($p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos grupos TE e TL segundo os exames / procedimentos de diagnóstico por imagem realizados nos pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

	Exames "não invasivos"						**Exames "invasivos"**							
	US abdominal		**CT abdominal**		**CRNM**		**Colangiografia pelo Kehr**		**EUS**		**CPRE diagnóstica**		**Número total de exames de imagem**	**Proporção entre o número de exames e o número de pacientes**
	N[1]	Prop[1]	N[1]	Prop[1]	N[1]	Prop[1]	N[1]	Prop[1]	N[1]	Prop[1]	N[1]	Prop[1]		
Geral	105	0,70	94	0,63	94	0,63	6	0,04	23	0,15	14	0,09	**336**	**2,24**
Tratamento endoscópico	36	0,62	31	0,53	46	0,79	6	0,10	19	0,33	3	0,05	**141**	**2,43**
Tratamento laparotômico	69	0,75	63	0,68	48	0,52	0	0	4	0,04	11	0,12	**195**	**2,12**
Valor p	0,1336		0,0929		**0,0015**		**0,0028**		**0,0001**		0,2701			

US - ultrassonografia, CT - tomografia computadorizada, CRNM - colangioressonância magnética, EUS - ultrassonografia endoscópica, CPRE - colangiopancreatografia retrógrado endoscópica, N[1] - Número total de exames de imagem, Prop[1] - Proporção entre o número de exames realizados e o número de pacientes.

Após o diagnóstico e o estadiamento dos TCBP, os critérios de irressecabilidade observados e registrados na tabela 4, em ordem decrescente (a partir da análise do grupo geral), foram metástases hepáticas (N = 65, 43,33%), invasão vascular (N = 62, 41,33%), acometimento de órgãos adjacentes (N = 18, 12%), metástases para outros órgão que não o fígado (N = 12, 8%), ausência de condições clínicas para a execução do tratamento laparotômico (N = 10, 6,67%), ascite (N = 3, 2%) e trombose portal (N = 1, 0,67%). Em 14 casos (9,33%) a motivação para a conduta paliativa e irressecabilidade da lesão ficou indeterminada no prontuário ou com o resultado inconclusivo do exame anatomopatológico.

No grupo TE, a invasão vascular mostrou-se presente na maioria dos casos (N = 22, 37,93%) como o principal critério para a irressecabilidade, seguida das metástases hepáticas (N = 18, 31,03%) e da falta de condições clínicas para a realização de procedimento cirúrgico (N = 10, 17,24%). Nesse mesmo grupo, houve 10 pessoas (17,24% dos casos) com critério de irressecabilidade inconclusivo ou indeterminado no prontuário do paciente (Tabela 4).

Para o grupo de paliação por laparotomia, observa-se que 51,09% (N = 47) dos casos foram considerados irressecáveis devido à presença de metástases hepáticas, seguidos pelos casos com invasão vascular (N = 40, 43,48%) e pelo acometimento de órgãos adjacentes (N = 16, 17,39%). Apenas 4,35% (N = 4) dos pacientes apresentaram critérios de irressecabilidade inconclusivos ou indeterminados no prontuário do paciente (Tabela 4).

Após a comparação desses critérios utilizados entre os dois grupos, observou-se que sua distribuição foi semelhante para as variáveis referentes à invasão vascular, à presença de metástases outras (não hepáticas), à ascite e à trombose portal ($p > 0,05$). Contudo, para o grupo TE (comparado com o TL), houve maior número de casos com paliação devido à falta de condições clínicas para o tratamento via laparotômica, de motivação de irressecabilidade indeterminada no prontuário e/ou resultados anatomopatológicos inconclusivos ($p < 0,05$). Já para o grupo TL houve maior proporção de casos após o achado de metástases hepáticas e/ou o acometimento de órgãos adjacentes ($p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Critérios para a irressecabilidade relacionados para os pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

	Metástase hepática		Invasão vascular		Acometimento de órgãos adjacentes		Indeterminado no prontuário e/ou resultado inconclusivo		Metástase outras		Sem condições clínicas para tratamento laparotômico		Ascite		Trombose Portal	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Geral	65	43,33	62	41,33	18	12,00	14	9,33	12	8,00	10	6,67	3	2,00	1	0,67
Tratamento endoscópico	18	31,03	22	37,93	2	3,45	10	17,24	6	10,34	10	17,24	1	1,72	1	1,72
Tratamento laparotômico	47	51,09	40	43,48	16	17,39	4	4,35	6	6,52	0	0	2	2,17	0	0
Valor p	**0,0248**		0,6159		**0,0213**		**0,0185**		0,5951		**0,0001**		1		0,3867	

5.2 CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS ESPECÍFICOS DO GRUPO DE TRATAMENTO POR LAPAROTOMIA (TL)

A via laparotômica foi utilizada em 92 casos de TCBP submetidos à derivação das vias biliares, por cirurgiões da mesma equipe do Serviço de Cirurgia Digestiva do HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013.

A reconstrução em “Y de Roux”, com anastomoses entero-entéricas e bilio-digestivas, foi empregada em todos os casos (Figura 3), dos quais em 95,65% (N = 88) foi realizada a “dupla derivação” com a confecção de uma anastomose gastro-entérica além das bilio-digestivas e entero-enterais. Em 72,83% (N = 67) dos casos foram realizadas anastomoses hepático-jejunais latero-laterais, em 15,22% (N = 14) colecisto-jejunais latero-laterais e, em 11,96% (N = 11) colédoco-jejunais.

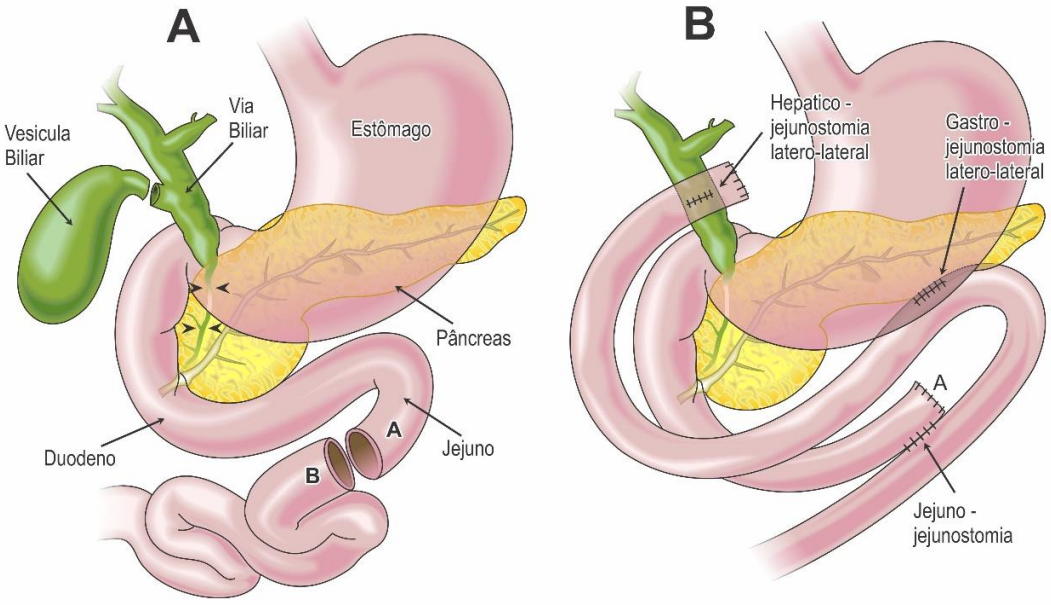


Figura 3 – Hepático-jejuno-anastomose latero-lateral também utilizada para a paliação dos casos de TCBP com obstrução biliar, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Ocorreram outros procedimentos “complementares” à paliação por laparotomia em 11 pacientes (11,95%). Em 10 deles foram realizadas drenagens endoscópicas pré-operatórias das vias biliares, com utilização de próteses biliares plásticas em todos. Houve um procedimento realizado pela via percutânea para embolização de um pseudo-aneurisma da artéria hepática direita.

Para 52% dos pacientes (N = 48) a derivação bilio-digestiva já foi primeiramente indicada com a proposta paliativa, porém em 26% (N = 24) a intenção inicial era de uma laparotomia exploradora, para definição ou não da ressecabilidade do tumor. Em 22% dos casos (N = 20) houve uma proposta inicial de cirurgia curativa, porém durante o período intra-operatório, optou-se pela paliação e derivação bilio-digestiva (Gráfico 6).

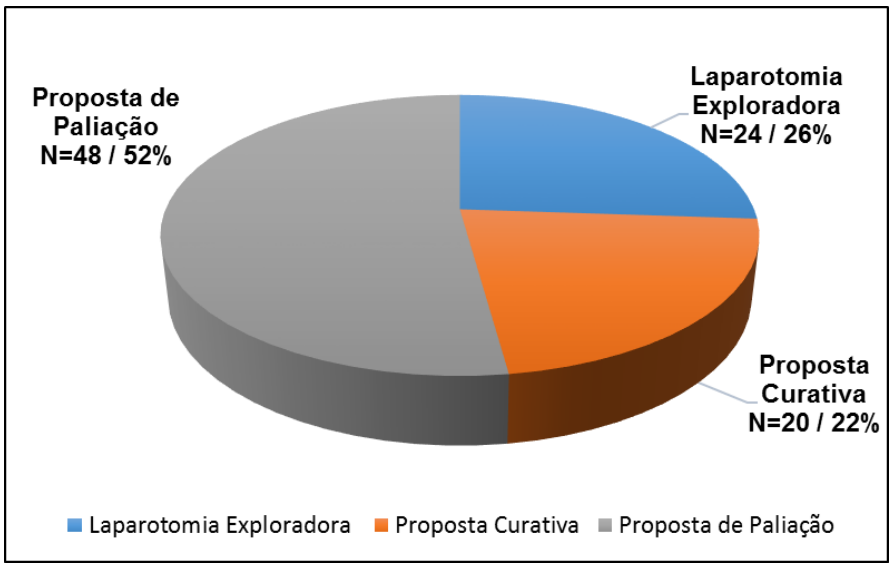


Gráfico 6 – Distribuição do grupo TL segundo a proposta de tratamento inicial para os pacientes com TCBP submetidos à paliação, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

5.3 CARACTERIZAÇÃO DE ASPECTOS ESPECÍFICOS DO GRUPO DE TRATAMENTO ENDOSCÓPICO (TE)

A derivação endoscópica das vias biliares foi realizada em 58 pacientes com TCBP, por profissionais pertencentes à mesma equipe do Serviço de Cirurgia Digestiva, no Centro de Endoscopia do HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013. Em todos eles foram introduzidas próteses biliares plásticas e/ou metálicas auto-

expansíveis (ambas de diferentes tamanhos), com indicação inicial de paliação, conforme ilustrado no gráfico 7.

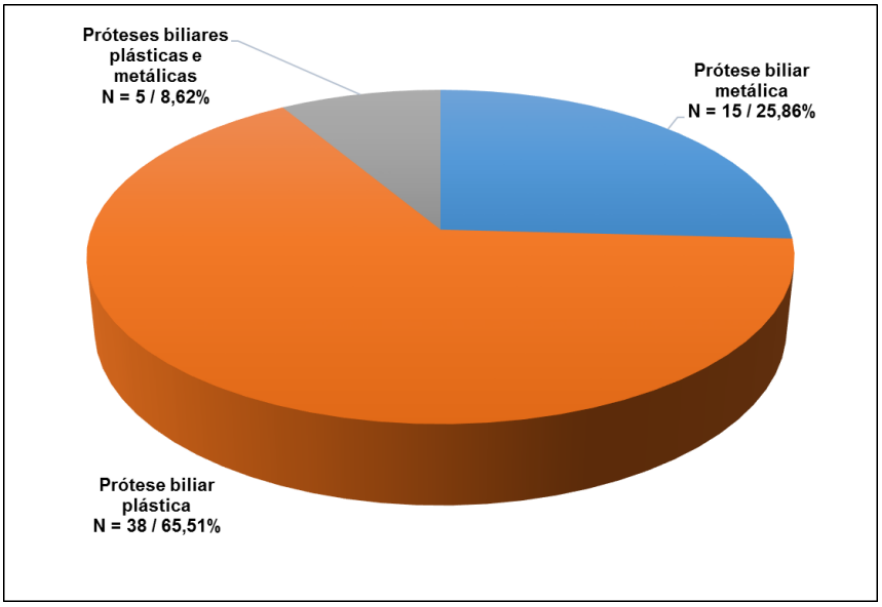


Gráfico 7 – Distribuição do grupo TE segundo o tipo de prótese biliar utilizada para pacientes com TCBP submetidos ao tratamento paliativo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Na maioria dos casos (N = 38, 65,51%) foram utilizadas apenas as próteses biliares plásticas, enquanto que em 15 (25,86%) foram introduzidas apenas as metálicas e em 5 pacientes (8,62%) foram combinados os dois tipos (plásticas e metálicas).

Houve apenas um caso (1,72%) em que foi introduzida uma prótese enteral metálica e auto-expansível, assim como também em apenas um paciente (1,72%) foi realizado o bloqueio do plexo celíaco via EUS. Não houve drenagem endoscópica do ducto pancreático principal.

As próteses biliares metálicas são auto-expansíveis, podem ser total ou parcialmente recobertas (por um polímero de silicone translúcido) ou descobertas. São também compostas por um metal em nitinol e platina e apresentam abas mais largas nas extremidades para evitar sua migração, quando no interior das vias biliares. Suas medidas são variáveis com 1,0cm de diâmetro e 6,0 a 8,0cm de extensão. Já as próteses biliares plásticas são compostas por material plástico estéril e com abas em

suas extremidades. Também possuem diâmetros e extensão variados, de 8,5 a 10Fr e, de 5 a 15cm, respectivamente (Figura 4).

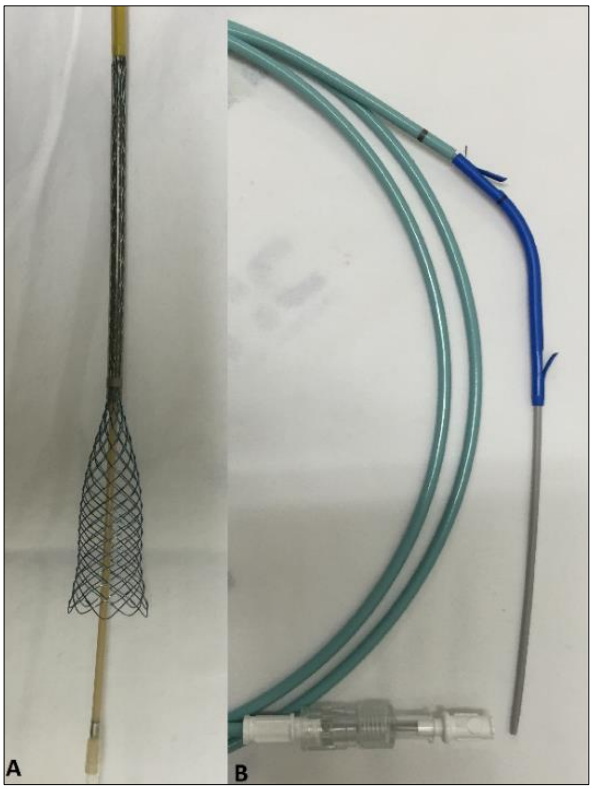


Figura 4 – Próteses biliares metálica (A) e plástica (B) utilizadas para a paliação dos casos de TCBP com obstrução biliar, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

As próteses utilizadas para os referidos procedimentos foram fabricadas pela empresa americana *Boston Scientific*™ e não houve nenhum conflito de interesses entre as partes envolvidas.

Em 30 pacientes houve mais de uma sessão para a conclusão da paliação. Para esses casos, com mais de uma sessão, as principais indicações estão detalhadas na tabela 5, em que a colangite foi a mais frequente (N = 15, 50%), seguida da troca e/ou adição de próteses biliares (N = 10, 33,33%), da suspensão do primeiro exame endoscópico por motivos diversos (N = 8, 26,67%), da obstrução de vias biliares (N = 6, 20%), do sangramento (N = 2, 6,67%) e da migração de próteses (N = 1, 3,33%).

Tabela 5 - Aspectos técnicos do tratamento endoscópico (acesso às vias biliares, motivação para o insucesso no primeiro exame endoscópico e indicações de realização de mais de um procedimento) para pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Distribuição dos casos segundo o método de acesso endoscópico à via biliar.		
	N	**%**
Cateterização direta da papila	29	50
Infundibulotomia	24	41,4
Realização de Papilotomia	5	8,62
Rendez-vous	2	3,45
Insucesso na conclusão da primeira CPRE com necessidade de programação de outro exame		
	N	**%**
Número total de casos com insucesso	**13**	**22,41**
Dificuldade de cateterização	11	84,61
Instabilidade clínica	2	15,38
Sangramento local	3	23,07
Principais indicações para a realização de mais de um procedimento endoscópico.		
	N	**%**
Colangite	15	50
Trocas de próteses	10	33,33
Primeiro exame suspenso	8	26,67
Obstrução de vias biliares	6	20,00
Sangramento	2	6,67
Migração da protese	1	3,33
CPRE - Colangiopancreatografia retrógrado endoscópica.		

O principal método de acesso às vias biliares foi através da cateterização direta da papila duodenal (N = 29, 50%), seguido da realização da infundibulotomia (N = 24, 41,4%), cateterização direta da papila com realização de papilotomia (N = 5, 8,62%) e *Rendez-vous* (N = 2, 3,45%).

Em 22,41% (N = 13) dos casos submetidos ao TE houve insucesso na conclusão do primeiro procedimento, com a necessidade de realização de um segundo exame, devido a motivações diversas, como a dificuldade técnica para cateterização da papila duodenal (N = 11, 84,61%), a instabilidade clínica (N = 2, 15,38%) e o sangramento no local durante a abordagem terapêutica (N = 3, 23,07%).

Ocorreram outros procedimentos “complementares” à paliação endoscópica em 5 pacientes (8,62%). Em 3 desses casos foram realizadas drenagens percutâneas das

vias biliares devido ao insucesso na resolução endoscópica. Houve complementação cirúrgica para outros dois pacientes devido às intercorrências / complicações, as quais serão detalhadas no item 5.5.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS QUANTO AO NÚMERO DE PROCEDIMENTOS E AOS REGIMES DE ASSISTÊNCIA HOSPITALAR OU AMBULATORIAL

Foram realizados um total de 206 procedimentos laparotômicos e/ou endoscópicos com a intenção de paliação dos TCBP, no período de 2002 a 2013, numa proporção de 1,37 procedimentos por paciente. Para o grupo TE foram 99 procedimentos numa proporção de 1,7 por paciente, enquanto que para o grupo TL totalizaram-se 107; 1,16 cirurgias por paciente (Tabela 6).

Tabela 6 - Proporção do número total de procedimentos por grupos em pacientes com TCBP submetidos à paliação no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

	Número total de procedimentos por grupo	Proporção entre os números de procedimentos e de pacientes por grupo (número de procedimentos por paciente)
Geral	206	1,37
Tratamento endoscópico	99	1,7
Tratamento laparotômico	107	1,16

A tabela 7 demonstra o número e proporção dos procedimentos, realizados sob supervisão do médico anestesiologista, e que foram, respectivamente, de 112 (54,36%) para o grupo geral, 5 (5,05%) para o TE e 107 (100%) para o TL.

Houve 33 procedimentos realizados em regime ambulatorial para o grupo “Geral” (16,01%), de maneira que todos esses pertencem ao grupo TE (N = 33, 33,33%).

Da mesma forma, nota-se que apenas 3 dos 150 pacientes (2,0%) foram totalmente tratados em regime ambulatorial, sem nenhuma internação hospitalar e todos pertenciam ao grupo de tratamento endoscópico (N = 3, 5,17%).

Para todos os grupos ocorreram reinternações hospitalares (Tabela 7). Em 40 de todos os 150 pacientes (26,66%) foi necessária pelo menos uma reinternação, com duração média de 3,22 dias (0 a 56 dias). Para o grupo TE, em 41% dos casos (N = 24) foi necessária pelo menos uma nova internação hospitalar, enquanto no grupo TL, 17,39% (N = 16) dos casos foram reinternados (p = 0,0023).

Tabela 7 - Número de procedimentos, características das internações e das reinternações, procedimentos ambulatoriais e necessidade de supervisão por anestesiologista, para pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

		Geral	Tratamento endoscópico	Tratamento laparotômico	Valor p (IC 95%)
Caracterização das internações (refere-se a todas as internações relacionadas à paliação, inclusive às reinternações)	Duração média de TODAS as internações (dias)	18,37	14,05	21,09	0,0119 (-12,49 ; -1,57)
	Duração - valor mínimo (dias)	0	0	4	
	Duração - valor máximo (dias)	88	88	87	
	Desvio Padrão	17,67	14,76	18,86	
Caracterização das reinternações	**Casos em que foi necessário pelo menos uma reinternação (N / %)**	**40 / 26,66**	**24 / 41**	**16 / 17,39**	0,0023
	Duração média de cada internação (dias)	3,22	4,7	2,29	**0,116 (-0,56 ; 5,39)**
	Duração - valor mínimo (dias)	0	0	0	
	Duração - valor máximo (dias)	56	56	46	
	Desvio Padrão	8,45	9,84	7,36	
Número total de procedimentos por grupo		**206**	**99**	**107**	
		N / %	**N / %**	**N / %**	
Procedimentos sob supervisão de anestesiologista em relação ao número total de procedimentos		112 / 54,36	5 / 5,05	107 / 100	
Caracterização dos procedimentos ambulatoriais	Procedimentos realizados em regime ambulatorial por número total de sessões	33 / 16,01	33 / 33,33	0	
	Casos totalmente tratados em regime ambulatorial (em relação ao número de pacientes por grupo)	3 / 2	3 / 5,17	0	

O tempo mediano de internação hospitalar (somatório de todas as internações) para o grupo geral foi de 14 dias (0 a 88 dias, com média de 18,37 dias), enquanto que para o TE foi de 11 dias (0 a 88 dias, com média de 14,05 dias) e para os TL de 15 dias no ambiente hospitalar (4 a 87 dias, com média de 21,09 dias) (p = 0,0034). O tempo mediano das reinternações, entretanto, não foi diferente entre esses mesmos grupos (p = 0,8789) (Gráfico 8).

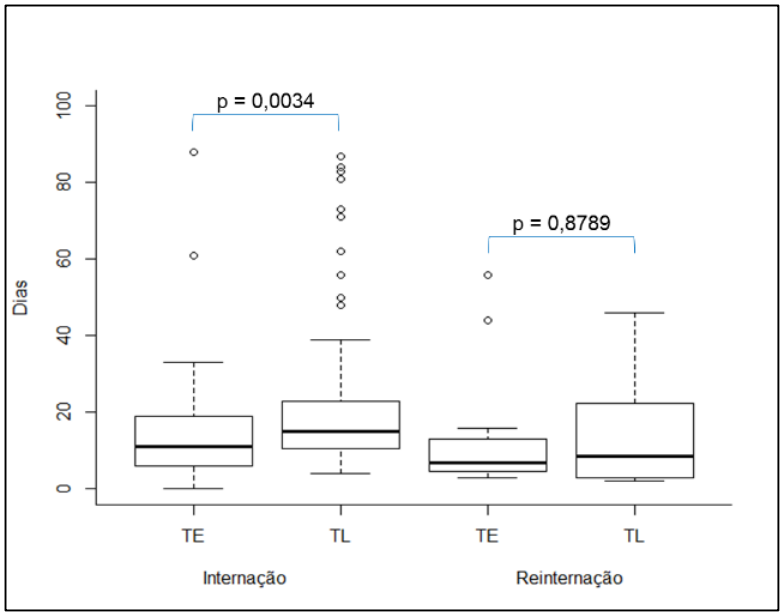


Gráfico 8 – Duração das internações e reinternações, para pacientes com TCBP submetidos a tratamento paliativo, por via endoscópica e laparotômica, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Dentre os 150 pacientes avaliados, 56 (37,33%) foram submetidos à quimioterapia paliativa, de forma que apenas um utilizou o 5-FU (1,78%) enquanto que todos os demais (98,21%) receberam a Gencitabina (GEM). A quimioterapia foi utilizada em 16 pacientes (27,6%) do grupo TE e em 40 (43,5%) de TL (p = 0,074). Houve uma mediana de 3 (média de 4,43) sessões por paciente em TE contra uma mediana de 4 (média de 5,37) em TL (p = 0,0313).

5.5 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS SEGUNDO AS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AOS PROCEDIMENTOS EXECUTADOS

Dentre os 150 pacientes avaliados, 46% (N = 69) apresentaram, pelo menos, uma complicação relacionada ao procedimento principal, no primeiro mês após a instituição do tratamento, consideradas como precoces. Essa proporção foi, respectivamente, de 55,17% (N = 32) e 40,1% (N = 37) para os casos de TE e TL (p = 0,1049) (Gráfico 9).

Em 12% (N = 18) de todos os 150 casos ocorreram, pelo menos, uma complicação tardia relacionada ao procedimento principal, após o primeiro mês da

instituição do procedimento principal. Essa proporção foi, respectivamente, de 20,68% (N = 12) e 10,34% (N = 6) para os casos de TE e TL (p = 0,0196) (Gráfico 9).

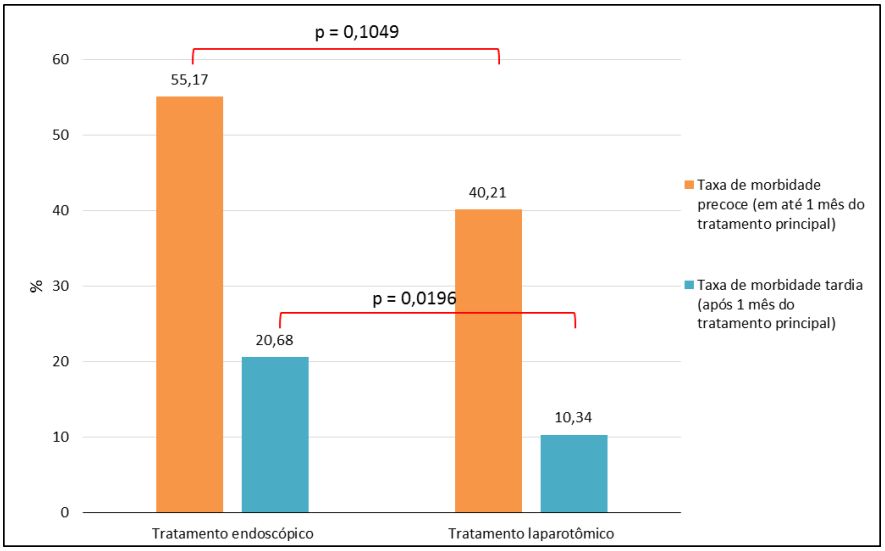


Gráfico 9 - Taxas de complicações nos pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, de acordo com o grupo, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

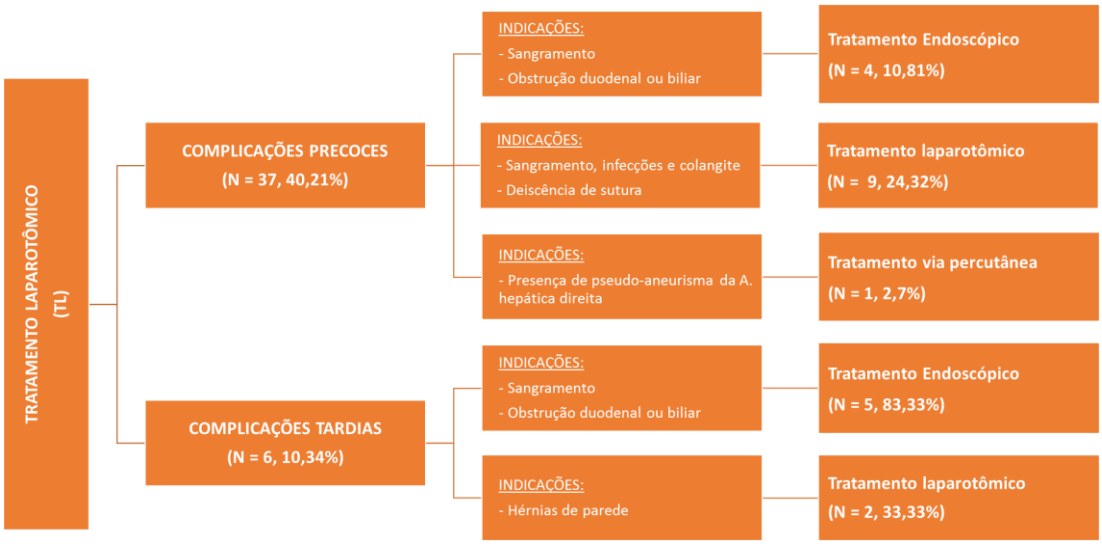
As taxas globais de complicações foram relacionadas, em ordem decrescente: 43,34% (N = 30) afecções do sistema urinário, 37,68% (N = 26) problemas respiratórios, 24,63% (N = 17) obstruções biliares e/ou colangite brandas, 23,18% (N = 16) sepse / choque, 20,28% (N = 14) alterações metabólicas (como distúrbios hidroeletrolíticos e desnutrição protéico-calórica), 14,49% (N = 10), sangramento digestivo alto, 11,59% (N = 8) infecções do sítio cirúrgico, 7,24% (N = 5), fístula biliar, 5,79% (N = 4) pancreatite aguda branda, alterações cardiovasculares e sangramentos do sítio cirúrgico ou intra-cavitários, 4,34% (N = 3) doenças neurológicas, 4,34% (N = 3) colangite grave, 2,89% (N = 2) fístula pancreática e 1,44% (N = 1) para fístula quilosa, abscesso hepático, perfuração de via biliar e pancreatite aguda grave.

O grupo TE não apresentou caso de infecção ou sangramento de sítio cirúrgico e/ou intra-cavitário, complicações neurológicas, fístulas pancreáticas e/ou quilosas e abscessos hepáticos. Já para o grupo de TL não ocorreram casos de pancreatite aguda branda ou grave, colangite grave ou perfurações (traumas) de vias biliares.

As complicações precoces foram mais frequentes no grupo TE ($p < 0,05$) e relacionadas à obstrução biliar, sepse, choque e pancreatite aguda branda. No grupo TL houve maior número de hérnias de parede abdominal (N = 8, 21,62%, p = 0,0223).

No primeiro mês, após a intervenção, no grupo TE, ocorreram 46,87% de casos (N = 15) de obstrução biliar (com ou sem a concomitância da colangite) e, por conseguinte, 34,37% de pacientes (N = 11) que evoluíram para sepse e/ou choque e 12,5% casos de pancreatite aguda branda (N = 4), enquanto que, para TL, essas taxas foram respectivamente de 5,40 (N = 2), 13,51% (N = 5) e zero ($p < 0,05$). Essas diferenças não se repetiram após o primeiro mês da intervenção.

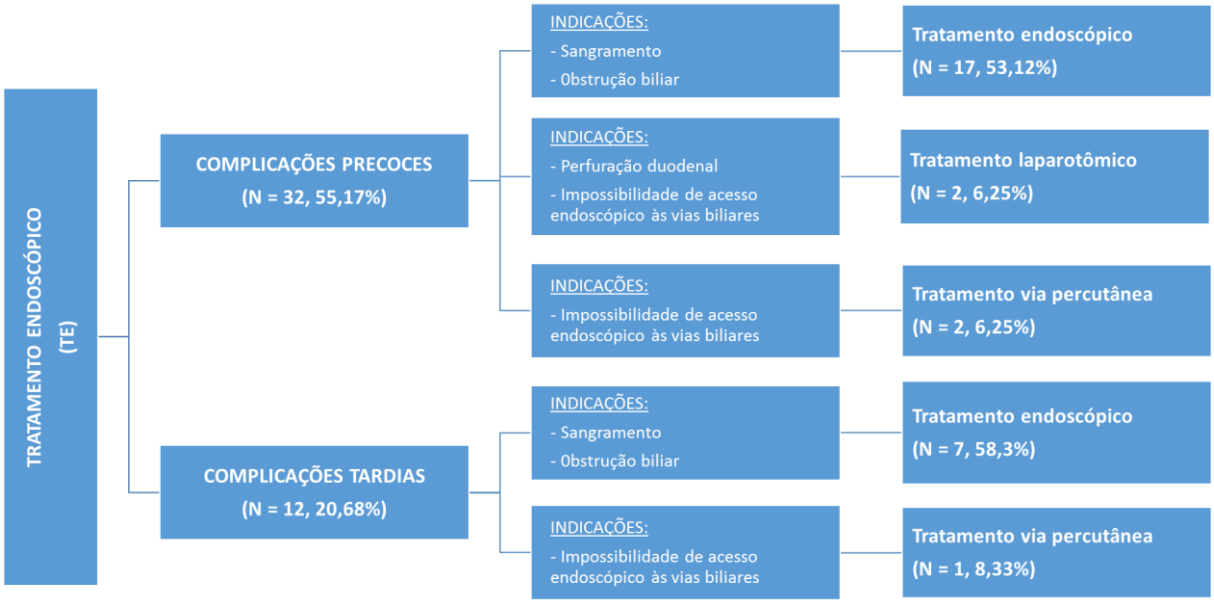
Dentre os 37 pacientes do grupo TL que apresentaram complicações precoces a reintervenção cirúrgica foi realizada em 9 (24,32%) devido, respectivamente, à ocorrência de sangramento, infecção, colangite e deiscência de sutura. Em quatro pacientes (10,81%) houve a abordagem endoscópica e, em um caso (2,70%), foi necessária a realização da embolização de um pseudo-aneurisma da artéria hepática direita, pela equipe da radiologia intervencionista após a ocorrência de hemorragia digestiva alta (Fluxograma 3).



Fluxograma 3 – Distribuição das complicações precoces e tardias no grupo TL segundo suas indicações e o tipo de abordagem, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Dentre os 32 casos do grupo TE que apresentaram complicações precoces, foi necessária a reintervenção endoscópica em 17 (53,12%), de forma que quatro delas foram executadas para a hemostasia e 13 para a troca ou desobstrução de prótese biliar. Em dois casos (6,25%) houve a abordagem percutânea de vias biliares (numa média de 2,5 sessões para cada um desses pacientes). Em outros dois casos (6,25%) ocorreu a intervenção cirúrgica laparotômica para a resolução de complicações (um

caso de perfuração duodenal e outro com colangite com impossibilidade de acesso endoscópico) (Fluxograma 4).



Fluxograma 4 – Distribuição das complicações precoces e tardias no grupo TE segundo suas indicações e o tipo de abordagem, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

As taxas de complicações tardias foram de 44,44% (N = 8) decorrentes de obstrução biliar e/ou colangite, 27,77% (N = 5) secundária à obstrução digestiva, 16,66% (N = 3) tanto para sepse e/ou choque quanto para complicações urinárias e sangramentos digestivos, de 11,11% (N = 2) tanto para complicações cardiovasculares quanto para hérnias de parede abdominal e de 5,55% (N = 1) tanto para pancreatite aguda branda, como para complicações respiratórias e casos de ocorrência de coleperitôneo. Não ocorreram hérnias de parede abdominal naqueles submetidos ao tratamento endoscópico, assim como para o grupo de tratamento laparotômico não houve caso de sepse e/ou choque, de complicações urinárias ou cardiovasculares, de coleperitôneo ou de pancreatite aguda branda (Fluxogramas 3 e 4).

As taxas de complicações precoces ocorridas no grupo TE segundo o tipo de prótese biliar utilizada foram de 46,66% (N = 7), 55,26% (N = 21) e 80% (N = 4) para o emprego de próteses metálicas e auto-expansíveis, próteses plásticas e associação de próteses metálicas com próteses plásticas, respectivamente (p = 0,4591). De maneira semelhante, as complicações tardias no grupo TE foram distribuídos,

respectivamente, com a taxa de 26,66% (N = 4), 15,18% (N = 6) e 40% (N = 2) para aqueles em que foram posicionadas próteses metálicas e auto-expansíveis, próteses plásticas e associação de próteses metálicas com próteses plásticas (p = 0,2581) (Tabela 8).

As complicações precoces mais frequentes após o início do tratamento exclusivamente com próteses metálicas foram de origem urinária (N = 4, 26,66%), decorrentes de colangite e/ou obstrução biliar (N = 3, 20%), pancreatite aguda branda (N = 3, 20%), colangite grave (N = 1, 6,66%), alterações respiratórias (N = 1, 6,66%) e fistula biliar (N = 1, 6,66%). Já para o grupo submetido à colocação de próteses plásticas, a ocorrência mais frequente foi, respectivamente, de doenças do trato urinário (N = 11, 28,94%), obstrução biliar e/ou colangite branda (N = 8, 21,05%), doenças do sistema respiratório (N = 7, 18,42%), sangramento digestivo (N = 6, 15,79%), colangite grave (N = 2, 5,26%), perfuração (trauma) de vias biliares (N = 1, 2,63%) e doenças cardiovasculares (N = 1, 2,63%). No grupo em que foram utilizados ambos os tipos de próteses houve a incidência de obstrução biliar e/ou colangite branda (N = 4, 80%), pancreatite aguda grave (N = 1, 20%) e sepse e/ou choque (N = 1, 20%).

As complicações tardias mais frequentes para o grupo “prótese metálica” foram obstrução biliar e/ou colangite branda (N = 3, 20%), obstrução digestiva (N = 3, 20%), doenças urinárias (N = 1, 6,66%), pancreatite aguda branda (N = 1, 6,66%), sepse e/ou choque (N = 1, 6,66%) e coleperitôneo (N = 1, 6,66%). Já para aqueles apenas com “próteses plásticas”, também ocorreram casos de obstrução biliar e/ou colangite branda (N = 4, 10,52%), sangramento digestivo (N = 2, 5,26%), doenças cardiovasculares (N = 2, 5,26%), urinárias (N = 1, 2,63%) e sepse / choque (N = 1, 2,63%). Para o grupo em que foram posicionados ambos os tipos de próteses houve respectivamente um caso por paciente (20%) de doenças urinárias, de respiratórias, obstrução biliar e/ou colangite branda, sepse e/ou choque (Tabela 8).

Tabela 8 - Taxas de complicações precoces e tardias no grupo de tratamento endoscópico, segundo o tipo de prótese biliar empregada, nos pacientes com TCBP tratados no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

		Prótese biliar metálica (N=15)	Prótese biliar plástica (N=38)	Próteses biliares plásticas e metálicas (N=5)	
		N / %	N / %	N / %	Valor p
Complicações ocorridas em até um mês do início do tratamento principal	**Proporção entre o número total de casos em que houve pelo menos uma complicação e o número de pacientes pertencentes ao grupo**	**7 / 46,66**	**21 / 55,26**	**4 / 80**	
	Urinárias	4 / 26,66	11 / 28,94	0	0,5702
	Obstrução biliar / Colangite branda	3 / 20	8 / 21,05	4 / 80	**0,0275**
	Pancreatite aguda branda	3 / 20	0	0	**0,0322**
	Respiratórias	1 / 6,66	7 / 18,42	0	0,4841
	Colangite grave	1 / 6,66	2 / 5,26	0	1
	Fístula biliar	1 / 6,66	0	0	0,3448
	Sangramento digestivo	0	6 / 15,79	0	0,2815
	Perfuração (trauma) de via biliar	0	1 / 2,63	0	1
	Cardiovasculares	0	1 / 2,63	0	1
	Pancreatite aguda grave	0	0	1 / 20	0,0862
	Sepse / Choque	0	0	1 / 20	0,0862
Complicações ocorridas após um mês do início do tratamento principal	**Proporção entre o número total de casos em que houve pelo menos uma complicação e o número de pacientes pertencentes ao grupo**	**4 / 26,66**	**6 / 15,18**	**2 / 40**	
	Obstrução biliar / Colangite branda	3 / 20	4 / 10,52	1 / 20	0,3854
	Obstrução digestiva	3 / 20	0	0	**0,0322**
	Sepse / Choque	1 / 6,66	1 / 2,63	1 / 20	0,1416
	Urinárias	1 / 6,66	1 / 2,63	1 / 20	0,1416
	Pancreatite aguda branda	1 / 6,66	0	0	0,3448
	Coleperitôneo	1 / 6,66	0	0	0,3448
	Cardiovasculares	0	2 / 5,26	0	1
	Sangramento digestivo	0	2 / 5,26	0	1
	Respiratórias	0	0	1 / 20	0,0862

5.6 CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS

A tabela 9 revela o desfecho clínico dos pacientes submetidos à paliação endoscópica e/ou laparotômica após a realização do principal procedimento terapêutico.

Tabela 9 – Distribuição dos grupos segundo os desfechos clínicos e as principais causas de óbitos documentadas nos prontuários após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

		Geral	Tratamento endoscópico	Tratamento laparotômico
		N / %	N / %	N / %
Desfecho clínico após o início do tratamento principal	Segue até a atualidade	1 / 0,66	0	1 / 1,08
	Perdeu Seguimento	97 / 64,66	31 / 53,44	66 / 71,74
	Alta	0	0	0
Óbitos diretamente relacionados aos TCBP cujas causas foram documentadas nos prontuários		49 / 32,66	27 / 46,55	22 / 23,91

Mediante a revisão de prontuários, observou-se o relato de óbito relacionado ao TCBP em 32,66% (N = 49). As doenças respiratórias representaram 24,49% (N = 12), seguidas da colangite / sepse (N = 10, 20,41%), do choque séptico de causa indeterminada (N = 8, 16,33%), das metástases e consumpção devido ao tumor avançado (N = 7, 14,29%), das doenças do sistema urinário (N = 4, 8,16%) e das outras causas menos prevalentes.

Os óbitos relacionadas ao TCBP no grupo TE ocorreram em 46,55% (N = 27) e no grupo TL em 23,91% (N = 22). Quando comparadas as causas mais prevalentes entre os grupos, observa-se que para o grupo TE, a colangite com sepse foi a causa *mortis* mais frequente (N = 9, 15,52%), já para o grupo TL houve apenas uma morte (3,84%) documentada e relacionada a esse fator (p = 0,0001). Para as demais causas de óbito, as taxas foram equivalentes nos dois grupos (p > 0,05). Para os casos de tratamento endoscópico não ocorreram óbitos relacionados à neutropenia febril ou à trombose venosa profunda (TVP), enquanto que para aqueles de terapêutica por laparotomia ocorreram, respectivamente, um (3,84%) e dois (7,69%) óbitos. Para o grupo TL não ocorreram mortes secundárias à obstrução digestiva, nem à sepse devido às infecções abdominais (exceto a colangite).

Diante da constatação de óbitos de causas e datas indefinidas nos prontuários, optou-se pela busca ativa, mediante ligações telefônicas, a partir das informações para contato constantes nos registros, de cada um dos pacientes e suas condições de vida.

Assim, após as informações obtidas por telefone, a taxa de mortalidade global, devido aos TCBP e suas complicações foi de 76% (N = 114). A taxa de mortalidade para o grupo TE, devido aos TCBP e suas complicações foi de 89,65% (N = 52), maior que a registrada para o TL, de 67,39% (N = 62) (p = 0,0035) (Gráfico 10).

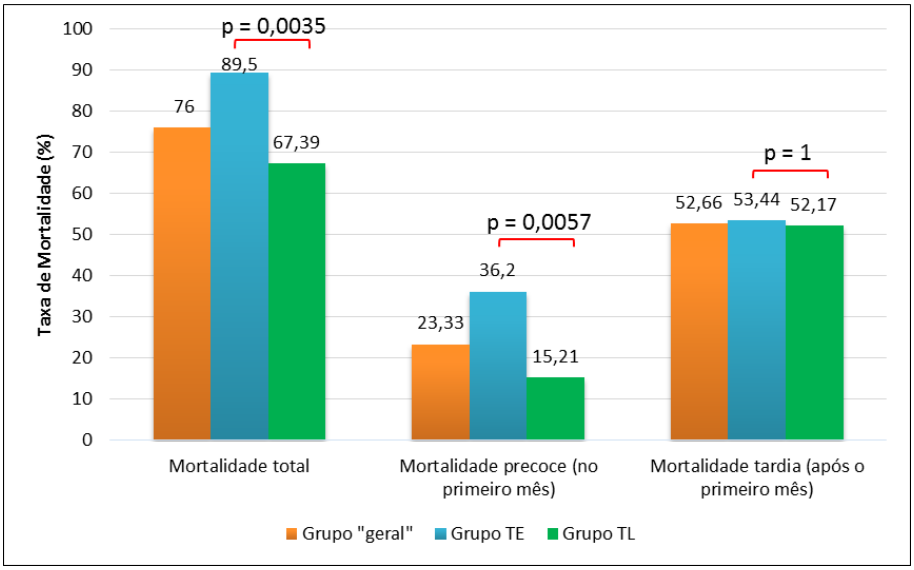


Gráfico 10 – Taxas de mortalidade, total, precoce e tardia, para os grupos “geral”, TE e TL, naqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

A partir dessas informações, foram calculadas as taxas de mortalidade precoce (em até um mês após a instituição do principal tratamento paliativo) e tardia (para aqueles após o primeiro mês da terapêutica).

A taxa de mortalidade precoce total foi de 23,33% (N = 35) e de 36,2% (N = 21) e 15,21% (N = 14) para os grupos TE e TL, respectivamente ($p < 0,05$). A taxa de mortalidade tardia total foi de 52,66% (N = 79), e de 53,44% (N = 31) e 52,17% (N = 48) para os grupos TE e TL, respectivamente ($p > 0,05$).

A partir das informações obtidas por telefone e considerando-se todos os casos, foi calculada a curva global de sobrevida desde a realização do procedimento paliativo até o óbito (Gráfico 11). O tempo mediano de sobrevida foi de 178 dias, ou seja, a sobrevida, para o grupo “geral”, após 178 dias é de 50%. Quando comparados, os dois grupos (Gráfico 12), TL obteve maior sobrevida em relação a TE ($p < 0,05$). Os tempos medianos para TE e TL foram, respectivamente, de 81 e 256 dias.

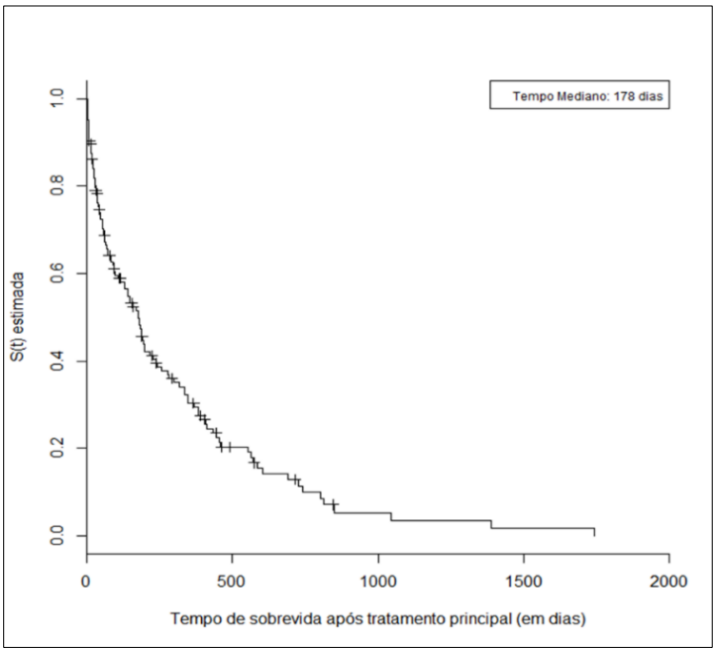


Gráfico 11 – Curva global de sobrevida (TE e TL) para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

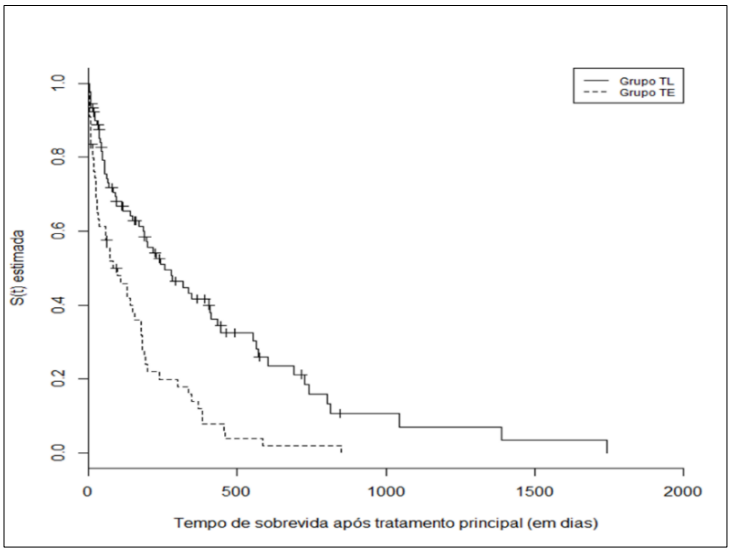


Gráfico 12 – Curva de sobrevida entre os grupos TE e TL para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

A sobrevida do grupo TL é maior em relação a TE, mesmo quando comparada com àquela do grupo TE e seus subtipos (próteses plásticas e/ou metálicas) (p = 0,0356). Na curva daqueles casos em que foram posicionadas as próteses metálicas houve uma maior aproximação com os valores de sobrevida de TL (Gráfico 13).

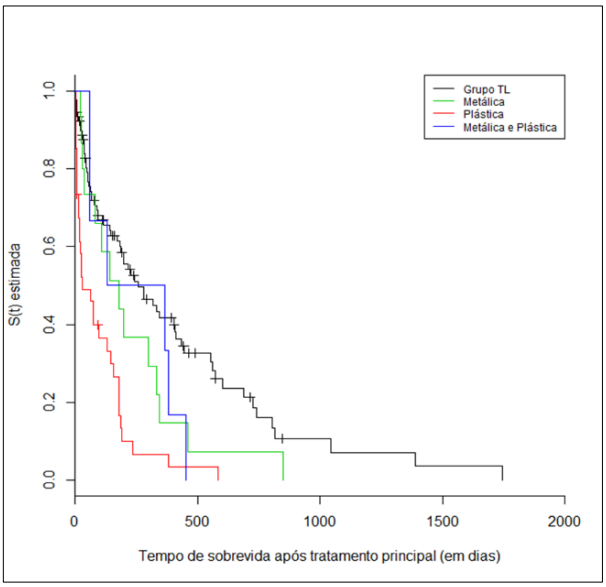


Gráfico 13 – Curva de sobrevida para os grupos TL e TE, considerando o tipo de prótese biliar utilizada durante a paliação endoscópica para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

A estimativa da sobrevida global em 6 meses foi de 48,17% e de, respectivamente, 27,96% e 59,96% para os grupos TE e TL. A mesma análise para o período de 1 ano foi de 29,49% para o grupo "geral" e de, respectivamente, 11,98% e 41,64% para os grupos TE e TL (Gráfico 14).

A estimativa da sobrevida global em 3 anos foi de 3,58% e para os grupos TE e TL foram, respectivamente, de 0% (pois o tempo máximo observado para esse grupo foi de 850 dias) e de 7,10% (Gráfico 14).

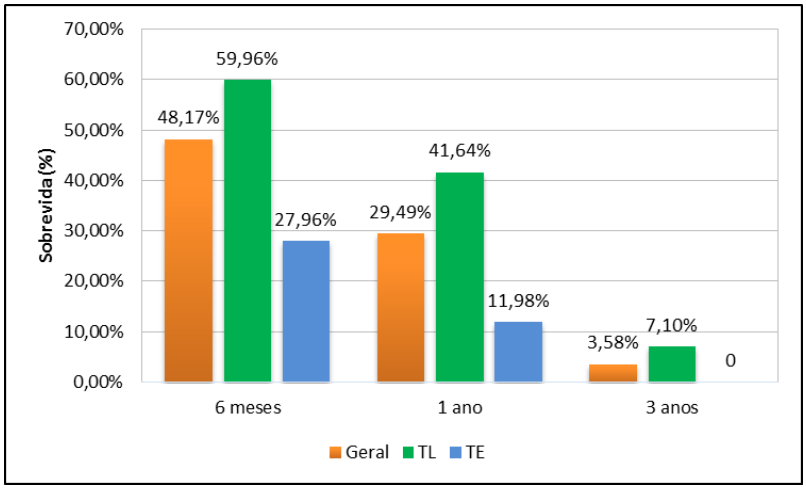


Gráfico 14 – Distribuição dos grupos segundo as taxas de sobrevida para 6 meses, 1 e 3 anos para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

O tempo de sobrevida, em função das diferentes classificações de ASA prévias à realização do procedimento principal, decresceu gradualmente para os valores de maior risco anestésico tanto para o grupo “geral” quanto para os grupos TE e TL (Gráfico 15). Os pacientes com a classificação ASA II apresentaram tempo mediano de sobrevida 1,87 vezes menor do que os ASA I e sobrevida maior quando comparados aos ASA III (p = 0,0471).

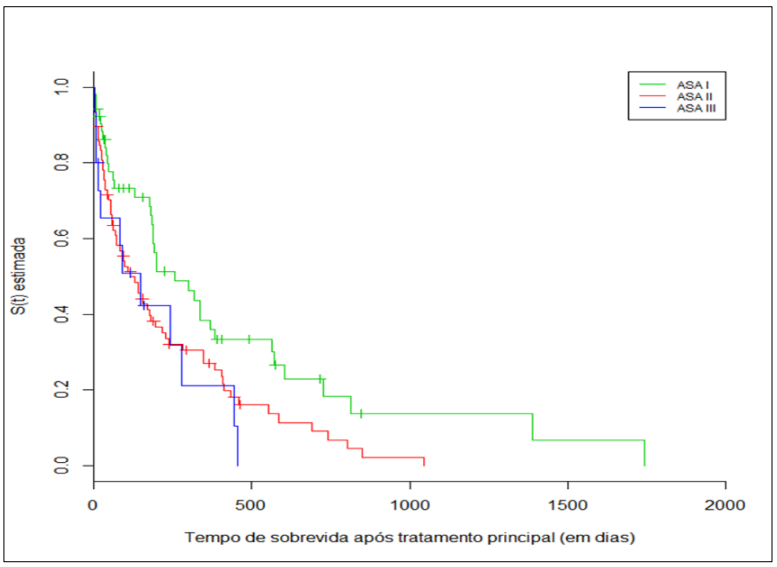


Gráfico 15 – Curva de sobrevida global correlacionada com a classificação de ASA para aqueles pacientes submetidos ao tratamento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Variações semelhantes da curva de sobrevida foram observadas quando houve correlação com a ocorrência ou não de complicações (precoces e/ou tardias) após a instituição do tratamento paliativo para os grupos TE e TL (Gráfico 16), em que a presença dessas complicações representou significativa redução do tempo de sobrevida (p = 0,0029) (Gráfico 17).

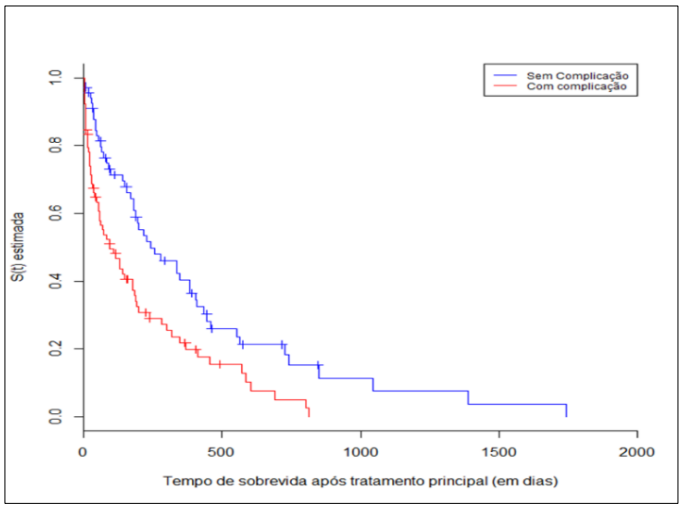


Gráfico 16 – Curva de sobrevida global correlacionada com a ocorrência (ou não) de complicações (precoces ou tardias) após a instituição do procedimento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

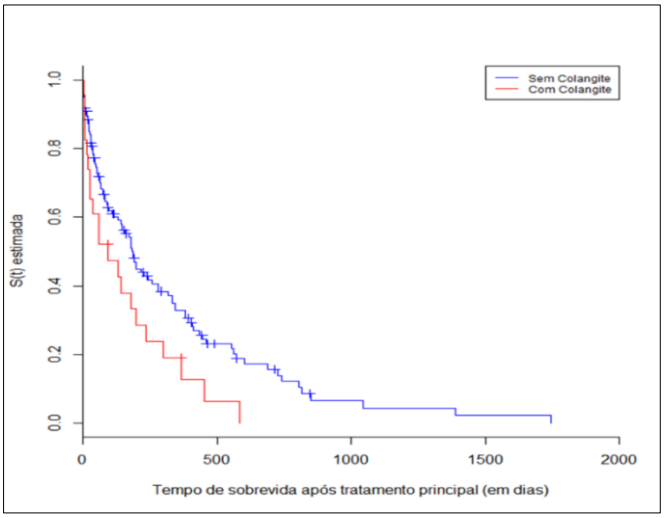


Gráfico 17 – Curva de sobrevida global correlacionada com a ocorrência (ou não) de colangite (branda ou grave) após a instituição do procedimento paliativo para TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

As variáveis idade, sexo e a presença de agravos devido ao TCBP (obstruções biliar e/ou digestiva) não afetaram o tempo de sobrevida ($p > 0,05$).

5.7 ANÁLISE ECONÔMICA

O custo global do tratamento paliativo (somatório de todos os “custos totais” do grupo endoscópico e do laparotômico) para a neoplasia da confluência

biliopancreática, no HCFMRP-USP, no período de 2002 a 2013, foi de R$1.982.806,53 (valor mediano por paciente de R$11.990,00, médio de R$13.330,00 e com variação de R$650,30 a R$48.640,00), em que foram considerados as vias de acesso por laparotomia e endoscopia e os valores médios do Hospital para o ano de 2013 (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos grupos “Geral”, TE e TL segundo os custos “globais”, “totais” e “por procedimento” após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

	Geral	Tratamento endoscópico	Tratamento laparotômico	Valor p
"Custo global" (somatório de todos os custos totais)[1]	R$ 1.982.806,53	R$ 646.646,51	R$ 1.352.311,81	
"Custo total" mediano para cada paciente[2]	R$ 11.990,00	R$ 8.586,00	R$ 12.810,00	p = 0,0001
"Custo por procedimento" mediano para cada paciente[3]	*Não se aplica	R$ 2.861,00	R$ 3.427,00	p = 0,3253
[1] "Custo global": somatório dos custos totais de todos os pacientes.				
[2] "Custo total" : custo envolvido em toda a paliação (inclui os custos de todos os procedimentos realizados, da anestesia, do tempo de permanência na "Unidade de Recuperação Anestésica" e do período de internação hospitalar para cada paciente).				
[3] "Custo por procedimento" : custo envolvido especificamente para a realização do procedimento paliativo.				
* Considerou-se que o "custo por procedimento" mediano para cada paciente "não se aplica" no grupo geral uma vez que os procedimentos foram diferentes para cada grupo.				

O custo da paliação para todo o grupo TE (em que foram contabilizados todos os seus pacientes) foi de R$646.646,51. A mediana do “custo total”, para cada caso, foi de R$8.586,00 e a média de R$11.150,00 (R$650,30 a R$48.640,00). Foram considerados os custos da internação hospitalar na enfermaria de cirurgia do HCFMRP-USP no ano de 2013 (cuja diária média por pessoa foi de R$472,00), da CPRE, da EUS, da EDA, das próteses biliares (plásticas e/ou metálicas) e dos procedimentos executados pela radiologia intervencionista. Os custos mediano e médio da CPRE (com a consideração dos custos das próteses biliares), para cada paciente (“custo por procedimento”), no HCFMRP-USP no ano de 2013, foram, respectivamente, de R$2.861,00 e R$3.854,00 (com variação de R$650,30 a R$11.050,00). O valor médio e isolado da prótese biliar plástica foi de R$260,00, e de R$2.250,00 para as próteses metálicas e auto-expansíveis (Tabela 10 e Gráfico 18).

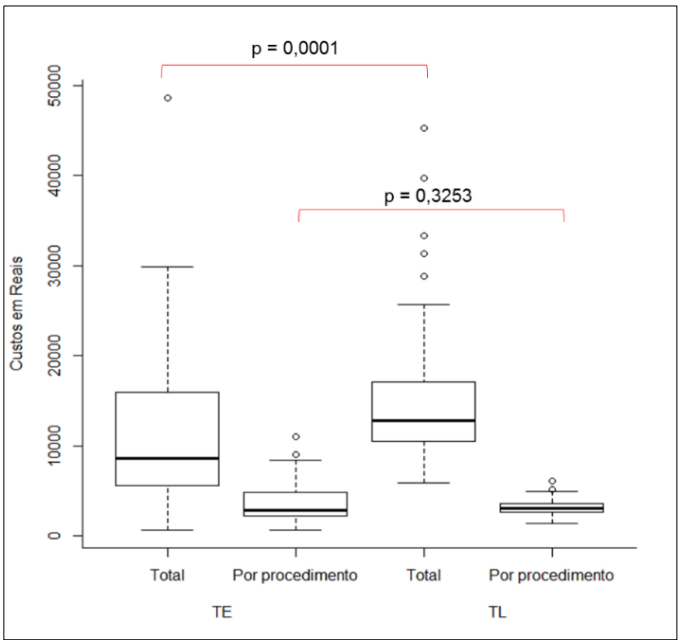


Gráfico 18 – Distribuição dos Grupos TE e TL segundo os custos total e por procedimento para cada paciente submetido à paliação dos TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

Já o custo para todo o grupo TL (também com a consideração de todos os seus pacientes) foi de R$1.352.311,81, enquanto que a mediana do "custo total", para cada caso, foi de R$12.810,00 e média de R$14.700,00 (R$5.915,00 – R$45.280,00). Foram também considerados os custos médios, por pessoa, para o ano de 2013 referentes à internação hospitalar na enfermaria de cirurgia, à cada um dos procedimentos cirúrgicos (segundo o tipo), aos procedimentos anestésicos e aos valores da recuperação pós-anestésica, da CPRE, da EUS, da EDA, das próteses biliares (plásticas ou metálicas) e dos procedimentos executados pela radiologia intervencionista (Tabela 10 e Gráfico 18).

O custo mediano de cada um dos procedimentos cirúrgicos ("custos por procedimento") foi de R$3.427,00 e a média foi de R$3.191,00 (R$1.459,00 – R$6.097,00). Ocorreram variações de acordo com os tipos de cirurgias executadas no período estudado. O custo médio das anestesias foi de R$906,27 a R$3.786,90, com média de R$1.951,97. O custo médio dos cuidados na sala de recuperação pós-anestésica foi de R$567,67 (R$85,36 – R$3.023,34).

O custo mediano do tratamento completo ("custo total") para cada caso do grupo TE (R$8.586,00) é menor que o do grupo TL (R$12.810,00) (p = 0,0001). Quando os

mesmos grupos são comparados, apenas com a consideração do procedimento paliativo (cirurgia ou CPRE com passagem de próteses isoladamente), constata-se que os custos medianos por procedimento não são diferentes (p = 0,3253).

Foi também realizado o cálculo da taxa de custo-efetividade (TCE) em que foi aplicada a razão entre as diferenças de custos, para os grupos TE e TL, sobre a diferença em efeitos entre ambas (complicações precoces e tardias após os procedimentos, dias de internação em regime hospitalar e sobrevida em 1 ano) (Tabela 11). Tem-se que:

- O grupo TE tem uma TCE de R$1056,00, a menos que TL, para cada dia de internação hospitalar evitado.
- A intervenção laparotômica, em relação à endoscópica, tem uma razão de custo-efetividade de R$280,30 a mais para cada 1% de complicação precoce evitada, assim como R$408,51 para cada 1% de complicação tardia.
- O grupo TE tem uma razão de custo-efetividade de R$142,41 a menos que TL, para o ganho de cada 1% de sobrevida em 1 ano.

Tabela 11 – Distribuição dos grupos TE e TL segundo suas taxas de custo-efetividade, segundo o tempo de internação hospitalar e a ocorrência de complicações precoces e tardias após o início da paliação para os TCBP, no HCFMRP-USP (2002 a 2013).

		TE	TL
Custos	"Custo total" mediano de cada paciente (R$)	8.586,00	12.810,00
Efeitos	Tempo total mediano de internação hospitalar para cada paciente (em dias)	11	15
	Taxas de complicações precoces (em %)	55,17	40,1
	Taxas de complicações tardias (em %)	20,68	10,34
	Taxas de sobrevida em 1 ano (em %)	11,98	41,64
Taxas de custo-efetividade (TCE)	Com referência ao tempo de internação hospitalar (TE em relação a TL)	1.056,00	
	Com referência às taxas de complicações precoces (TE em relação a TL)	-280,30	
	Com referência às taxas de complicações tardias (TE em relação a TL)	-408,51	
	Com referência às taxas de sobrevida em 1 ano (TE em relação a TL)	142,41	

6. DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os principais aspectos a serem avaliados na assistência à saúde são a qualidade, a produtividade e os custos. Todavia, a maioria dos serviços de saúde não avaliam suas atividades de produção, o que impede a disseminação de boas práticas que podem resultar em ampliação do atendimento, menores custos, melhoria da qualidade dos serviços prestados e, consequentemente, benefícios para a qualidade de vida de seus usuários (BITTAR et al, 2016).

A elevada taxa de complicações dos TCBP relacionadas à obstrução biliar e/ou duodenal, à dor, à desnutrição, às infecções e à queda da imunidade, associada à sobrevida muito curta, com variação de três a seis meses para os pacientes com metástases e de seis a sete meses para as lesões localmente avançadas (OBERSTEIN; OLIVE, 2013; MAIRE; SAUVANET, 2013; GILLEN et al, 2012; KNEUERTZ et al, 2011; JOHNSON et al, 2005) apontam para a necessidade do desenvolvimento e do emprego adequado dos tratamentos paliativos (SEUFFERLEIN et al, 2014; CONRAD; LILLEMOE, 2012) como forma de garantir resultados efetivos e melhor qualidade de vida.

No caso da obstrução biliar nos TCBP, tem-se que a escolha da via de acesso para o seu tratamento paliativo permanece incerta, sobretudo para aqueles pacientes com baixo risco cirúrgico ou maior expectativa de vida. Assim, nesse caso, os critérios de seleção para a modalidade de acesso à paliação variam muito com os protocolos empregados e a disponibilidade dos recursos técnicos e materiais. As vantagens clínicas e sociais do emprego de técnicas minimamente invasivas para o diagnóstico e o tratamento das complicações dos TCBP subsidiaram, por si só, a mudança da prática clínica em nosso meio, em detrimento do padrão-ouro, outrora estabelecido, para a resolução da colestase, o que era garantido pelas derivações bilio-digestivas cirúrgicas (BOSCH et al, 1994, MAIRE; SAUVANET, 2013).

Assim, aproximadamente, no meio do período selecionado para o estudo desta coorte retrospectiva, percebeu-se que houve a implementação do emprego do tratamento endoscópico com a aplicação de próteses biliares plásticas e metálicas para a resolução da colestase nos TCBP, na expectativa da obtenção de melhores resultados assistenciais e de redução dos custos. Todavia, as limitações para a

resolução da colestase, a percepção da maior incidência de colangite e de reinternações, bem como as dificuldades para iniciar ou manter a quimioterapia, com o possível comprometimento da qualidade de vida, motivaram a realização do presente estudo.

Adicionalmente, são poucas as pesquisas prospectivas com seleção aleatória, que comparam a sobrevida e os custos para o tratamento paliativo da colestase nos TCBP, mediante os acessos endoscópico e laparotômico (NIKFARJAM et al, 2013; DISTLER et al, 2010; MAOSHENG et al, 2001; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000), o que reforça a necessidade de avaliação crítica dos resultados clínicos e dos custos assistenciais dessas modalidades de tratamento.

O presente estudo, sabidamente, tem limitações metodológicas e, dentre outras, destacam-se o seu caráter retrospectivo de uma coorte; a experiência inicial com o tratamento pela via endoscópica (viés da curva de aprendizado); a possibilidade do viés de seleção de pacientes com maior risco direcionados ao tratamento minimamente invasivo e o emprego exclusivo de próteses plásticas para a maioria dos pacientes (geralmente de menor custo e de resultados clínicos inferiores em relação às metálicas auto-expansíveis), sobretudo aqueles com doença avançada e metastática (MOURA et al, 2016; ZORRON PU, 2015; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000). A análise crítica dos resultados pode, contudo, permitir a revisão crítica de algumas práticas, a confecção de protocolos clínicos e de regulação (SANTOS et al, 2012), além de reunir justificativas para a elaboração de estudos com novos delineamentos.

A possibilidade da seleção dos casos mais graves para dar início à adoção do tratamento endoscópico pode se justificar pelo fato de a média das idades ser maior nesse grupo em detrimento daqueles tratados por meio do acesso laparotômico, uma vez que as taxas de mortalidade são maiores entre indivíduos mais idosos (HARIHARAN et al, 2008; LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006). Por outro lado, na comparação de outras variáveis epidemiológicas e clínicas, da classificação de risco anestésico (ASA), dos resultados de exames anatomopatológicos e do estadiamento tumoral, verificou-se homogeneidade entre os grupos estudados e também em relação às características disponíveis na literatura quanto à sintomatologia, a evolução

e a etiologia dos tumores (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015; LUO et al, 2014; BOSETTI et al, 2013; MALVEZZI et al, 2013; SHAIB et al, 2013; SEUFFERLEIN et al, 2012; SHAIB; DAVILA; EL-SERAG, 2006; LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2006; FREELOVE; WALLING, 2006).

As duas modalidades terapêuticas empregadas foram bem sucedidas na resolução da obstrução biliar, porém se notou que no grupo TL houve uma redução mais sustentada e significativa dos níveis séricos de bilirrubina, menores taxas de ocorrência de reobstrução das vias biliares e de colangite, além de menor número de reinternações hospitalares, como também já se registrou na literatura (MOURA et al, 2016; LIMA et al, 2015; GLAZER et al, 2014; BOULAY; PAREPALLY, 2014; FEISTHAMMEL; MÖSSNER; HOFFMEISTER, 2014; NIKFARJAM et al, 2013; DISTLER et al, 2010; MOSS et al, 2007; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000; SMITH et al, 1994), bem como maior exposição ao tratamento quimioterápico.

No grupo TL ocorreram também menores taxas de complicações tardias e maiores curvas de sobrevida, o que se equipara aos resultados de outro estudo de características metodológicas semelhantes, em que houve 85% de complicações no grupo de tratamento endoscópico quando comparado ao cirúrgico (36%) (NIKFARJAM et al, 2013). Por outro lado, em TE ocorreram taxas de complicações precoces semelhantes a TL, menor tempo total de internação hospitalar, a possibilidade de execução em regime ambulatorial e sem a supervisão obrigatória do anestesista, além dos menores custos assistenciais. Ademais, a via endoscópica representa uma modalidade terapêutica minimamente invasiva, em que há menor estresse cirúrgico e, consequente, menor “resposta inflamatória ao trauma” (MOY; BIRK, 2015; GLAZER et al, 2014; PFAU et al, 2013).

Por outro lado, as derivações endoscópicas das vias biliares com a colocação de próteses de materiais “não-biológicos”, diferentemente das anastomoses cirúrgicas, possibilita a contaminação e a infecção das vias biliares (que se perpetua devido à sua presença) e, ainda, permite a reobstrução biliar mais facilmente, com a predisposição da ocorrência de surtos de colestase e de colangite (MAIRE; SAUVANET, 2013; AKINCI et al, 2007; YOON et al, 2006; SANTOS et al, 2005; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000; BALLINGER et al, 1998). Sabe-se ainda que a

utilização de próteses biliares plásticas, nesses casos, está relacionada a menores patência e curvas de sobrevida quando comparadas às metálicas (WALTER et al, 2015; LIMA et al, 2015; ZORRON PU, 2015; BOULAY et al, 2014; MUKAI et al, 2013).

Assim, o emprego das próteses biliares plásticas, na maioria dos casos (N = 38, 65,51%) do grupo TE, pode estar associada aos resultados de maiores taxas de mortalidade tardia, de colangite e de menor curva de sobrevida, quando comparado ao grupo TL (LIMA et al, 2015; ZORRON PU, 2015; GLAZER et al, 2014; NIKFARJAM et al, 2013; MAOSHENG et al, 2001; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000).

As taxas de mortalidade precoce foram 15,21% para o grupos TL, semelhante aos valores registrados na literatura (15 - 31%) (ARTIFON et al, 2006; SCHWARZ; BEGER, 2000; SMITH et al, 1994), e menores, em especial, quando comparadas aos dados de serviços de origem italiana e indiana, em que essa mesma taxa foi, respectivamente, de 22,10% e 26,9% (PASQUALI et al, 2002; AGARWAL et al, 2008). Por outro lado, a mortalidade precoce no grupo TE foi de 36,2%, quase o dobro do limite superior registrado nos mesmos estudos (8 - 20%) (ARTIFON et al, 2006; SCHWARZ; BEGER, 2000; SMITH et al, 1994).

Sabe-se que há uma tendência de redução nas taxas de mortalidade do câncer de pâncreas no mundo ocidental (HARIHARAN et al, 2008). Essas taxas variaram, na Europa, de 3 a 9 por 100.000 pessoas com base na revisão de dados da Organização Mundial da Saúde (LEVI et al, 2003), enquanto que nos Estados Unidos variaram de 15,9 a 27,5 por 100.000 habitantes (MA; SIEGEL; JEMAL, 2013).

As taxas de morbidade precoce, no presente estudo, para TE (55,17%) e TL (40,1%), foram maiores que aquelas documentadas na literatura (LIMA et al, 2015) e que aquelas observadas em outro serviço de saúde pública brasileiro, com características semelhantes e que também comparou as duas modalidades terapêuticas, mas com o emprego de próteses metálicas (20% vs. 33%). Por outro lado, as taxas de morbidade tardia, para TE e TL, foram, respectivamente, 20,68% e 10,34%, semelhantes no tratamento endoscópico (20%), mas elevadas em relação ao tratamento cirúrgico (26%) (ARTIFON et al, 2006).

A ocorrência de maiores taxas de mortalidade precoce em TE e a curva de sobrevida global menor em relação à TL, podem ser justificadas pela ocorrência de maiores taxas de reobstrução de próteses biliares, de colangite e, consequentemente, da manutenção de níveis elevados de bilirrubinas, o que também foi registrado em outros estudos na literatura, inclusive com o emprego de próteses metálicas e auto-expansíveis (LIMA et al, 2015; ZORRON PU, 2015; GLAZER et al, 2014; NIKFARJAM et al, 2013; SEUFFERLEIN et al, 2012; SHARMA et al, 2011; KNEUERTZ et al, 2011; ZUCKERMAN; RYAN, 2008; SULTANA; SMITH; CUNNINGHAM, 2007; MOSS et al, 2007; JOHNSON et al, 2005; NEOPTOLEMOS; STOCKEN; FRIESS, 2004; MAOSHENG et al, 2001; TAYLOR; MCLEOD; LANGER, 2000).

Essas condições, associadas aos resultados de TE, podem ter dificultado e retardado o início do tratamento quimioterápico, o que corrobora para a ocorrência de maiores curvas de sobrevida a favor de TL (KIM et al, 2015).

Essas suposições são reforçadas quando se avalia um estudo australiano (NIKFARJAM et al, 2013), também coorte retrospectiva, em que foi detectada uma sobrevida global em 1 e 2 anos, respectivamente, de 33% e 5%, o que, em muito, assemelha-se à presente análise em que esses valores foram de 29,49% e 3,58% para 1 e 3 anos. Entretanto, quando avaliados os grupos em separado, observa-se que naquele país, assim como em um estudo japonês (MAOSHENG et al, 2001), não houve diferenças para esses valores entre os grupos laparotômico e endoscópico (próteses metálicas) na sobrevida em 12 meses (31% vs. 23%) nem para 24 meses (8% vs. 0%), enquanto que observamos maiores curvas de sobrevida para TL em relação à TE, para 12 meses (41,64% vs. 11,98%) e 36 meses (7,10% vs. 0).

A sobrevida global esperada, no presente estudo, assemelha-se àquela da literatura com aproximadamente seis meses, enquanto que para os pacientes com metástases varia de três a sete meses (SEUFFERLEIN et al, 2014; OBERSTEIN; OLIVE, 2013; MAIRE; SAUVANET, 2013; NIKFARJAM et al, 2013; GILLEN et al, 2012; CONRAD; LILLEMOE, 2012; KNEUERTZ et al, 2011; HARIHARAN et al, 2008; JOHNSON et al, 2005; MAOSHENG et al, 2001). No presente estudo, a taxa de sobrevida global esperada para os casos considerados irressecáveis foi de 3,58% em 3 anos, enquanto que o “*National Cancer Institute* (NCI) – *Surveillance Epidemiology*

and End Results" considera um valor que varia de 2 a 9% em 5 anos, respectivamente, para aqueles casos de CP metastáticos ou localmente avançados (NCI, 2013; NIKFARJAM et al, 2013; PHILIP et al, 2009).

O grupo TE obteve maior taxa de custo-efetividade (TCE) quanto ao período de internação hospitalar e menores custos totais relacionados à paliação, em comparação ao TL. Todavia, esses achados, obtidos mediante o emprego de próteses biliares plásticas para a maioria dos pacientes, mais suscetíveis à obstrução e à colangite, além de mais baratas (MAIRE; SAUVANET, 2013; DUMONCEAU; TRINGALI; BLERO et al, 2012; MOSS et al, 2007; ARTIFON et al, 2006; MAOSHENG et al, 2001), podem ser modificados com o emprego de próteses auto-expansíveis mediante a melhora da taxa de custo-efetividade quanto ao período de internação hospitalar e ao aumento dos custos (ZORRON PU et al, 2015).

A incorporação de tecnologias e de práticas que permitam a combinação dos aspectos positivos de cada uma das técnicas estudadas é uma possibilidade na busca por melhores resultados clínicos e assistenciais e do melhor custo-efetividade para o tratamento paliativo dos TCBP. As anastomoses biliodigestivas e gastroenterológicas realizadas entre tecidos saudáveis, em que pese os refluxos enterogástrico e enterobiliar, assim como a contaminação que induzem, tanto no homem (SANTOS et al, 2005), quanto em modelos experimentais (DUTRA et al, 2008; KEMP et al, 2011; SANTOS et al, 2012), provavelmente, promovem o melhor trânsito alimentar e clareamento biliar, em relação às desobstruções proporcionadas pelas próteses. As próteses, que são corpos estranhos estáticos, habitualmente ancorados em tecido tumoral, o qual pode comprometer a peristalse por extensão da neoplasia e provocar obstrução, provavelmente, dificultam a drenagem de conteúdos de baixo fluxo e o clareamento de material líquido e sólido.

Assim, a observação dos resultados obtidos, permite especular sobre a possibilidade de reunir as vantagens dos dois métodos de acesso empregados no tratamento da obstrução das vias biliares nos TCBP de pacientes com boa condição clínica e maior expectativa de vida, mediante a adoção do acesso por videolaparoscopia, ao invés da laparotomia.

Nesse contexto, é pertinente a realização de estudo comparativo do custo efetividade e da qualidade de vida do tratamento paliativo dos tumores da confluência biliopancreática, mediante a comparação entre a abordagem videolaparoscópica e a endoscópica, com a utilização exclusiva de próteses biliares metálicas no procedimento endoscópico.

7.CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

A metodologia empregada e os resultados obtidos permitem concluir que a combinação das vantagens das duas modalidades de tratamento paliativo para os TCBP (maior eficácia na redução da colestase no grupo TL e menores tempo de internação e custo global no grupo TE) é uma meta a ser atingida e o acesso videolaparoscópico é uma alternativa a ser explorada.

8. REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

ABRAHAM, S. C. M. D. et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all `chronic pancreatitis'? **The American Journal of Surgical Pathology**, vol. 27, p. 110-120, 2003.

AKINCI, D. et al. Palliation of malignant biliary and duodenal obstruction with combined metallic stenting. **Cardiovasc Intervent Radiol**, v. 30, p. 1173-1177, 2007.

ALBORES-SAAVEDRA, J. et al. Cancers of the ampulla of Vater: demographics, morphology, and survival based on 5625 cases from SEER program. **J Surg Oncol**, vol. 100, p. 598-605, 2009.

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**, v. 46, p. 16-27, 2005

AGARWAL, A. K. et al. Palliative surgical bypass for unresectable periampullary carcinoma. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int**, vol. 7, n. 3, p. 308-312, 2008.

ARTIFON, E. L. A. et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. **Am J Gastroenterol**, v. 101, p. 2031-2037, 2006.

ASSIFI, M. M. et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. **Surgery**, v. 150, p. 466-473, 2011.

AUSANIA, F. et al. Double bypass for inoperable pancreatic malignancy at laparotomy: postoperative complications and long-term outcome. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 94, p. 563-568, 2012.

BALLINGER, A.B. et al. Persistent systemic inflammatory response after stent insertion in patients with malignant bile duct obstruction. **Gut**,1998; v. 42, p. 555-559, 1998.

BARUGOLA, G. et al. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? **Ann Surg Oncol**, v. 16, p.3316-3322, 2009.

BILIMORIA, K. Y. et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. **Cancer**, v. 110, p. 738-744, 2007.

BITTAR, O. J. N. et al. Health and quality protocols. **BEPA**, v. 13, n. 145, p. 19-32, 2016.

BOECK, S. et al. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. **Oncology**, v. 70, p. 255-264, 2006.

BONACIM, C. A. G.; 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, v. 44, n. 4, p. 903-31, jul./ago, 2010.

BOSCH, R. V. D. et al. Guidelines for the application of surgery and endoprostheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. **Annals of Surgery**, vol. 219, n. 1, p. 18-24, 1994).

BOSETTI, C. et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. **Mol. Carcinog.**, vol. 51, p. 3-13, 2013.

BOULAY, B. R.; PAREPALLY, M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 20, n. 28, p. 9345-9353, 2014.

BOZZETTI, F.; ARENDS, J.; LUNDHOLM, K. et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. **Clin Nutr**, v. 28, p. 445-454, 2009.

BÖTTGER, T. C. et al. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma - what is necessary? **Oncology**, vol. 55, p. 122-129, 1998

BRAND, R. E. et al. Pancreatic cancer patients who smoke and drink are diagnosed at younger ages. **Clinical gastroenterology and hepatology**, vol. 7, p.1007-1012, 2009.

BRUNO, M. J.; HAVERKORT, E. B.; TIJSSEN, G. P. et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. **Gut**, vol. 42, p.92-96, 1998.

BUCHBJERG,T.; FRISTRUP, C.; MORTENSEN, M.B. The incidence and prognosis of true duodenal carcinomas. **Surg Oncol**. Vol. 24, n. 2, p. 110-116, 2015).

BUCHS, N. C. et al. Robotic palliation for unresectable pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma. **Int. J. Med**. Robotics Comput. Assist. Surg., vol. 7, p. 60-65, 2011.

BURRIS, H. A. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. **J Clin Oncol**, vol. 15, p. 2403-2413, 1997.

CARACENI, A.; PORTENOY, R. K. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. **Cancer**, vol. 78, p. 639–653, 1996.

CARTER, J. T. et al. Tumors of the ampulla of Vater: histhopathologic classification and predictors of survival. **J Am Coll Surg**, vol. 207, n. 2, p. 210-218, 2008.

CHUNG, W. C.; PAIK, C. N.; JUNG, S. H. Prognostic factors associated with survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. **Korean J Intern Med**, vol. 26, p. 34-40, 2011.

CONRAD, C.; LILLEMOE, K. D. Surgical palliation of pancreatic cancer. **The Cancer Journal**, vol. 18, n. 6, p. 577-583, 2012.

CONROY, T.; DESSEIGNE, F.; YCHOU, M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. **N Engl J Med**, v. 364, p. 1817-1825, 2011.

COOPER, A. B. et al. Treatment of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, vol. 14, p. 293-310, 2013.

DALLORA, M.E.L.V. **Gerenciamento de custos de material de consumo em um hospital de ensino**. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, 2007. 103 p.

DEOLIVEIRA, M. L.; CUNNINGHAM, S. C., CAMERON, J. L. et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. **Ann Surg**, vol. 245, p. 755-762, 2007.

DOI, S. et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial**. Endoscopy**, v. 45, p.362-369, 2013.

DRUMMOND, M. F. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. **Oxford University Press**, 2nd ed. Oxford, 1997.

DUMONCEAU, J. M.; TRINGALI, A.; BLERO, D. et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. **Endoscopy**, vol. 44, p. 277-298, 2012.

DUTRA, R.A.; DOS SANTOS, J.S.; DE ARAÚJO, W. M.; SIMÕES, M.V.; DE PAIXÃO-BECKER, A.N.; NEDER, L. Evaluation of hepatobiliary excretion and enterobiliary reflux in rats with biliary obstruction submitted to bilioduodenal or biliojejunal anastomosis. **Dig Dis Sci**, vol. 53, n. 4, p. 1138-1145, 2008.

EISENBERG, E. et al. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. **Anesth Analg.**, vol. 80, p. 290-295, 1995.

EVANS, D. B. et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. **J Clin Oncol**, vol. 26, p. 3496-3502, 2008.

FARROW, B.; EVERS, B. M. Inflammation and the development of pancreatic cancer. **Surg Oncol**, vol. 10, p. 153-169, 2002.

FEISTHAMMEL, J.; MÖSSNER, J.; HOFFMEISTER, A. Palliative endoscopic treatment options in malignancies of the biliopancreatic system. **Viszeralmedizin**, vol. 30, n. 4, p. 238-243, 2014.

FREELOVE, R.; WALLING, A. D. Pancreatic cancer: diagnosis and management. **Am Fam Physician**, vol. 73, p. 485-492, 2006.

GHOURI, Y. A.; MIAN, I.; BLECHACZ, B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. **Journal of Carcinogenesis**, vol. 14, n. 1, 2015.

GENTILESCHI, P.; KINI, S.; GAGNER, M. Palliative laparoscopic hepatico- and gastrojejunostomy for advanced pancreatic cancer. **Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons**, vol. 6, n. 4, p. 331-338, 2002).

GILLEN, S. et al. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer - a systematic review. **The American Journal of Surgery**, vol. 203, p. 496-502, 2012.

GLAZER, E.S. et al. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. **Journal of pain and symptom management**, vol. 47, n. 2, p. 307-314, 2014.

GOUMA, D. J. Stent versus surgery. **HPB**, vol. 9, p. 408-413, 2007.

GRECO, S. et al. Isolated ampullary adenoma causing biliary obstruction. **J Gastrointestin Liver Dis**, vol. 17:329, 2008.

GULLO, L.; PEZZILLI, R.; MORSELLI-LABATE, A. M. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. **N Engl J Med**, vol. 331, p. 81-84, 1994.

GUNARATNAM, N.; SHARMA, A.; NORTON, I. et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. **Gastrointestinal Endoscopy**, vol. 54, n. 3, p. 316-324, 2001.

GURUSAMY, K.S.; KUMAR, S.; DAVIDSON, B.R. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, ed. 2, 2013.

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**., vol. 27, p. 1243-1248, 2013.

HÄNNINEN, E. L. 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**., vol. 46, p. 117-125, 2005.

HARIHARAN, D. et al. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. **HPB**, vol. 10, p. 58-62, 2008.

HOCKLEY, J.M.; DUNLOP, R.; DAVIS, R. J. Survey of distressing symptoms in dying patients and their families in hospital and the response to a symptom control team. **BMJ**, vol. 296, p. 1715-1717, 1988.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Pâncreas. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pancreas>. Acesso em: out. 2013.

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, vol. 22, n. 2, p. 641-658, 2012.

JABBOUR, S. K.; MULVIHILL, D. Defining the role of adjuvant therapy: ampullary and duodenal adenocarcinoma. **Semin Radiat Oncol**, vol. 24, p. 85-93, 2014.

JEYARAMAN, S.; KATHIRESAN, G.; GOPALSAMY, K. Hospice: Rehabilitation in reverse**. Indian J Palliat Care**, vol. 16, n. 3, p.111-116, 2010.

JOHNSON, C. D. et al. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. **Gut**, vol. 54, suppl V, p. 1-16, 2005.

KANG, H. M. et al. Controversial issues of neoadjuvant treatment in borderline resectable pancreatic câncer. **Surgical Oncology**, vol. 22, p. 123-131, 2013.

KARAPANOS, K., NOMIKOS, I. N. Current surgical aspects of palliative treatment for unresectable pancreatic cancer. **Cancers** (Basel), vol. 3, n. 1, p. 636-651, 2011.

KARLSON, B. M. et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? **Gastroenterology**, vol. 113, p. 587-592, 1997.

KEMP, R.; DE ARAÚJO, W. M.; DE CASTRO A. A.; ARDENGH, J.C.; NEDER, L.; DOS SANTOS, J. S. Influence of biliary drainage on the repair of hepatic lesions in biliary fibrosis. **J Surg Res**, vol. 169, n. 2, p. 127-136, 2011.

KHAN, S. A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. **Gut**, vol. 61, p. 1657-1669, 2012.

KIM, K. O.; KIM, T. N.; LEE, H. C. Effectiveness of combined biliary and duodenal stenting in patients with malignant biliary and duodenal obstruction. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, vol. 47, p. 962-967, 2012.

KIM, H. Y. et al. Phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with metastatic biliary tract cancer. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, vol. 75, n. 4, p. 711-718, 2015.

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**., vol. 15, p. 1917-1927, 2011.

LANDRY, J. et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. **J Surg Oncol**, vol. 101, n. 7, p. 587-592, 2010.

LARANJEIRA, F. O.; PETRAMALE, C. A. A avaliação econômica em saúde na tomada de decisão: a expeiência da CONITEC. **Boletim do Instituto de Saúde**, vol. 14, n. 2, p. 165-170, 2013.

LAURENCE, J. M. et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. **J Gastrointest Surg**, vol. 15, n. 11, p. 2059-2069, 2011.

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**. vol. 2013, 6 pgs., 2013. Article ID 327036.

LENNON, A. M. et al. The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia? **Cancer Res**, vol. 74, n. 13, p. 3381-3389, 2014.

LEVI, F. et al. Pancreatic cancer mortality in Europe: the leveling of an epidemic. **Pancreas**, vol. 27, p. 139-142, 2003.

LI, D. et al. Pancreatic cancer. **Lancet,** vol. 363, p. 1049-1057, 2004.

LIEBERMAN, M. D. et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. **Ann Surg**, vol. 222, p. 638-645, 1995.

LILLEMOE, K. D. et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective randomized trial. **Annals of surgery**, vol. 217, n. 5, p. 447-457, 1993.

LILLEMOE, K. D.; CAMERON, J. L. et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial**. Ann Surg**., vol. 230, n. 3, p. 322-328, discussion 328-30, 1999.

LIM, J.E. et al. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. **Ann Surg.**, vol. 237, p. 74-85, 2003.

LIMA, S. L. A. et al. Endoscopic palliative treatment versus surgical by-pass in malignant low bile duct obstruction: a systematic review and meta-analysis. **Int J Hepatobiliary Pancreat Dis**, vol. 5, p. 35-46, 2015.

LOOS, M. et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. **Ann N Y Acad Sci**, vol. 1138, p. 169-180, 2008.

LOWENFELS, A.B.; MAISONNEUVE, P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer**. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, vol. 20, n. 2, p. 197-209, 2006.

LUO, J. et al. Symptoms and palliative care needs of pancreatic adenocarcinoma patients. **J Palliative Medicine**, vol.17, n. 6, p. 640-641, 2014.

LYNCH, S. M. et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. **Am J Epidemiol**., vol. 170, p. 403-413, 2009.

LYONS, J. M. et al. Operative procedures for unresectable pancreatic cancer: does operative bypass decrease requirements for postoperative procedures and in-hospital days? **HPB**, vol. 14, p. 469-475, 2012.

MA, J.; SIEGEL, R.; JEMAL, A. Pancreatic cancer death rates by race among US men and women, 1970-2009. **J Natl Cancer Inst**, vol. 105, p. 1694-1700, 2013.

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**., vol. 101, n. 4, p. 735-742, 2006.

MAIRE, F.; SAUVANET, A. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery? **Journal of Visceral Surgery**, vol. 150, n. 3, p. 27-31, 2013.

MALVEZZI, M. P. et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. **Annals of Oncology**, vol. 00, p. 1-9, 2013.

MANN, C. D. et al. Combined biliary and gastric bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease. **ANZ J Surg**., vol. 79, p. 471-475, 2009.

MANOJ, K. et al. Pearls & Oysters: acute spinal cord infarction following endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. **Neurology**, vol. 78, p. 57-59, 2012.

MANTEL, N. Evaluation of survival data and new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer chemotherapy reports**, vol. 50, p. 163-170, 1966.

MAOSHENG, D. et al. Surgical bypass versus metallic stent for unresectable pancreatic cancer. **J Hepatobiliary Pancreat Surg**, vol. 8, p. 367-373, 2001.

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

MCCLAINE, R. J. et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic câncer. **HPB** (Oxford), vol. 12, n. 1, p.73-79, 2010.

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.

MOORE, M.J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group**. J Clin Oncol**, vol. 25, p. 1960-1966, 2007.

MOSS, A. C. et al. Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. **Cancer Treatment Reviews**, vol. 33, p. 213-221, 2007.

MOURA, E. G. H. et al. Malignant biliary obstruction: evidence for best practice. **Gastroenterology Research and Practice**, Article ID 3296801, 7 pages, 2015.

MOY, B. T.; BIRK, J. W. An update to hepatobiliary stents. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, vol. 3, n. 1, p. 67-77, 2015.

MUKAI, T. et al. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, vol. 20, n. 2, p. 214-222, 2013.

NASSIF, C. et al. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expendable metallic stents: results of a multicenter study. **Endoscopy**, vol. 35, p. 483-489, 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Surveillance epidemiology end results stat fact sheets: pancreas. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Acesso em: out. 2013.

_____. Pancreatic cancer – for health professionals. Disponível em: < http://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp>. Acesso em: set. 2015.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Practice guidelines in oncology for pancreatic adenocarcinoma. v. 1, 2011. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acesso em: out. 2013.

NAVANEETHAN, U. et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology Report**, p. 1-7, 2014.

NEOPTOLEMOS, J. P. et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: The ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. **JAMA**, vol. 308, p. 147-156, 2012.

NEOPTOLEMOS, J. P.; STOCKEN, D. D.; FRIESS, H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. **N Engl J Med.**, vol. 350, p. 1200-1210, 2004.

NEOPTOLEMOS, J. P.; STOCKEN, D. D.; BASSI, C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. **JAMA**, vol. 304, p. 1073-1081, 2010.

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

NIKFARJAM, M. et al. Biliary stenting versus surgical bypass for palliation of periampullary malignancy. **Indian J Gastroenterol**., vol. 32, n. 2, p. 82-89, 2013.

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**, vol. 48, p. 617-625, 2013.

OBERMEYER, Z. et al. Association between the medicare hospice benefit and health care utilization and costs for patients with poor-prognosis cancer. **JAMA**, vol. 312, p. 1888-1896, 2014.

OBERSTEIN, P. E.; OLIVE, K. P. Pancreatic cancer: why is it so hard to treat? **Ther Adv Gastroenterol**, vol. 6, n. 4, p. 321-337, 2013.

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**, vol. 297, p. 267-277, 2007.

OGAWA, Y. et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. **Cancer**, vol. 94, p. 2344-2349, 2002.

OOSTEN BRINK, J. B.; KOOPMANSCHAP, 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.

O´CONNELL, J. B. et al. Survival after resection of ampullary carcinoma: a national population-based study. **Ann Surg Oncol**, vol. 15, p. 1820-1827, 2008.

PANZERI, F. et al. Management of ampullary neoplasms: a tailored approach between endoscopy and surgery. **Worl J Gastroenterol**, vol. 21, n. 26, p. 7970-7987, 2015.

PASQUALI, C. et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Northeastern Italy: incidence, resectability rate, hospital stay, costs and survival (1990 – 1992). **Digest Liver Dis**, vol. 34, p. 723-731, 2002.

PFAU, P. R. et al. Pancreatic and biliary stents. **Gastrointest Endosc**, vol. 78, n. 1, p. 193-195, 2013.

PHILIP, P. A. et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. **JCO**, vol. 27, n. 33, p. 5660-5669, 2009.

POLATI, E. et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer**. British Journal of Surgery**, vol. 85, p. 199-201, 1998.

PULI, S. R. 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**, vol. 54, p. 2330-2337, 2009.

QIU, Y. D. et al. Effect of preoperative biliary drainage on malignant obstructive jaundice: a meta-analysis. **World J Gastroenterol**, vol. 17, n. 3, p. 391-396, 2011.

RAZUMILAVA, N.; GORES, G. J. Cholangiocarcinoma. **Lancet**, vol. 383, p. 2168-2179, 2014.

REBER, H. A. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. **UpToDate**. Disponível em: < http://www.uptodate.com/contents/5661?search=&source=graphics_search&imageKey=SURG/82519#graphicRef82519>. Acesso em: nov. 2015.

RIEDER, H. et al. German national case collection of familial pancreatic cancer - clinical genetic analysis of the first 21 families. **Onkologie**, vol. 25, p. 262-266, 2002.

RIVIERI, A. P.; AUGUSTOVISKI, F. Curso de avaliação de tecnologias em saúde. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitária (IECS), p. 3-18, 2011.

RIZVI, S.; GORE, G. J. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology: pathogenesis, diagnosis and management of cholangiocarcinoma. **Gastroenterology**, vol. 145, n. 6, p. 1215-1229, 2013.

ROSTAIN, F. et al. Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater. **World J Gastroenterol,** vol. 20, n. 29, p. 10144-10150, 2014.

SAHANI, D. V. et al. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: current status of imaging. **J Gastroenterol Hepatol**, vol. 23, p. 23-33, 2008.

SANTOS, J. S. et al. Influence of biliary anastomosis on recovery from secondary biliary cirrhosis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, vol. 24, n. 9, p. 1039-1050, 2012.

_____. Effect of preoperative endoscopic decompression on malignant biliary obstruction and postoperative infection. **Hepato-Gastroenterology**, Stuttgart, v. 52, n. 61, p.45-47, 2005.

_____. Clinical and regulatory protocol for the treatment of jaundice in adults and elderly: a support for health care network and regulatory system. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 23, p. 133-142. Supl. 1, 2008.

_____. Protocolo para acesso aos Serviços do Sistema Único de Saúde. In:SANTOS, J. S., et al. (Orgs.). **Protocolos clínicos e de regulação: acesso à rede de saúde**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SARFEH, I. J. et al. A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochoenterostomy. **AM J Surg**, vol. 155, n. 3, p. 411-414, 1988.

SCHWARZ, A.; BEGER, H. G. Biliary and gastric bypass or stenting in nonresectable periampullary cancer: analysis on the basis of controlled trials. **Int J Pancreatol**, vol. 27, p. 51-58, 2000.

SEGEL, J. E. Cost-of-illness studies - a primer. RTI International & RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics. p. 1-39, 2009.

SEUFFERLEIN, T. et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, vol. 23, n. 7, p. vii33–vii40, 2012.

_____. Ductal pancreatic adenocarcinoma: surgery, pathology work-up, and neoadjuvant, adjuvant and palliative treatments. **Dtsch Arztebl Int**., vol. 111, p. 396-402, 2014.

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.**, vol. 24, p. 87-94, 2006.

SHAIB, W. L. et al. Treatment utilization and surgical outcome of ampullary and duodenal adenocarcinoma**. J Surg Oncol**, vol. 109, p. 556-560, 2014.

SHARMA, C. et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. **World J Gastroenterol**, vol. 17, n. 7, p. 867-897, 2011.

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**, vol. 16, p. 304-309, 2000.

SMITH, A. C. et al. Randomized trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. **Lancet,** vol. 344, p. 1655-1660, 1994.

STOKES, J. B. et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. **Ann Surg Oncol**, vol. 18, n. 3, p. 619-627, 2011.

SULTANA, A.; SMITH, C. T.; CUNNINGHAM, D. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. **J Clin Oncol**, vol. 25, p. 2607-2615, 2007.

TAM, V. C. et al. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. **Curr Oncol**, vol. 20, p. e90-e106, 2013.

TAKASHIMA, M.; UEKI, T.; NAGAI, E. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: a clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and ki-67 immunohistochemical expressions. **Mod Pathol**, vol. 13, p. 1300-1307, 2007.

TAKHAR, A.S. et al. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. **BMJ**, vol. 329, p. 668-673, 2004.

TAYLOR, M. C.; MCLEOD, R. S.; LANGER, B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis. **Liver Transplantation**, vol. 6, n. 3, p. 302-308, 2000.

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**, vol. 72, n 5, p. 907-914, 2010.

THOTA, R.; PAUFF, J. M.; BERLIN, J. D. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. **Oncology**, vol. 28, n. 1, p. 70-74, 2014.

TRAVERSO, L. W.; LONGMIRE, W. P. Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. **Surg Gynecol Obstet**, vol. 146, p. 959-962, 1978.

TYSON, G. L.; EL-SERAG, H. B. Risk factors for cholangiocarcinoma. **Hepatology**, vol. 54, n. 1, p. 173-183, 2011.

UGÁ, M.A.D. **Instrumentos de avaliação econômica dos serviços de saúde**: alcances e limitações. In: PIOLA, S.F.; VIANNA, S.M. Economia da saúde: conceito e contribuição para a gestão de saúde. 3 ed. Brasília: IPEA, 1995. Cap. IX, p. 209-226.

VAN DER GAAG, N. A. et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. **N Engl J Med**, vol. 362, p. 129-137, 2010.

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.**, vol. 238, n. 6, p. 894-905, 2003.

_____. Palliative treatment in "peri"-pancreatic carcinoma: stenting or surgical therapy? **Acta Gastroenterol Belg**, vol. 65, n. 3, p. 171-175, 2002.

VON HOFF, D. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. **N Engl J Med**, vol. 369, p. 1691-1703, 2013.

WALTER, D. et al. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. **Gastroenterology**, vol. 149, p.130-138, 2015.

WANG, T. et al. Ultrasonic interventional analgesia in pancreatic carcinoma with chemical destruction of celiac ganglion. **World J Gastroenterol**, vol. 12, p. 3288-3291, 2006.

WATSON, K. Carcinoma of the ampulla of Vater: successful radical resection. **Br J Surg**, vol. 31, p. 368, 1944.

WAKABAYASHI, H. et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. **World J Gastroenterol**, vol. 14, p. 64-69, 2008.

WESTGAARD, A. et al. Intestinal-type and pancreatobiliary-type adenocarcinomas: how does ampullary carcinoma differ from other periampullary malignancies? **Ann Surg Oncol**, vol. 20, p. 430-439, 2013.

WHIPPLE, A. Present-day surgery of the pancreas. **N Engl J Med**, vol. 226, p. 515-518, 1942.

WONG, G. Y. 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**, vol. 291, p. 1092-1099, 2004.

WOO, S. M. et al. Comparison of uncovered and covered stents for the treatment of malignant duodenal obstruction caused by pancreaticobiliary cancer. **Surg Endosc**, vol. 27, p. 2031-2039, 2013.

YEOH, K.; ZIMMERMAN, M.; CUNNINGHAM, J. et al. Comparative costs of metal versus plastic biliary stent strategies for malignant obstructive jaundice by decision analysis. **Gastrointestinal Endoscopy**, vol. 49, n. 4, part 1, p. 466-471, 1999.

YOON, W. J. et al. A comparison of covered and uncovered wall stents for the management of distal malignant biliary obstruction. **Gastrointestinal Endoscopy**, vol. 63, n. 7, p. 996-1000, 2006.

YU, J. et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumor stages. **Gut**, vol. 0, p. 1-7, 2015.

ZORRON PU, L. et al. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 21, n. 47, p. 13374-13385, 2015.

ZUCKERMAN, D. S.; RYAN, D. P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. **Cancer**, vol. 112, p. 243-249, 2008.

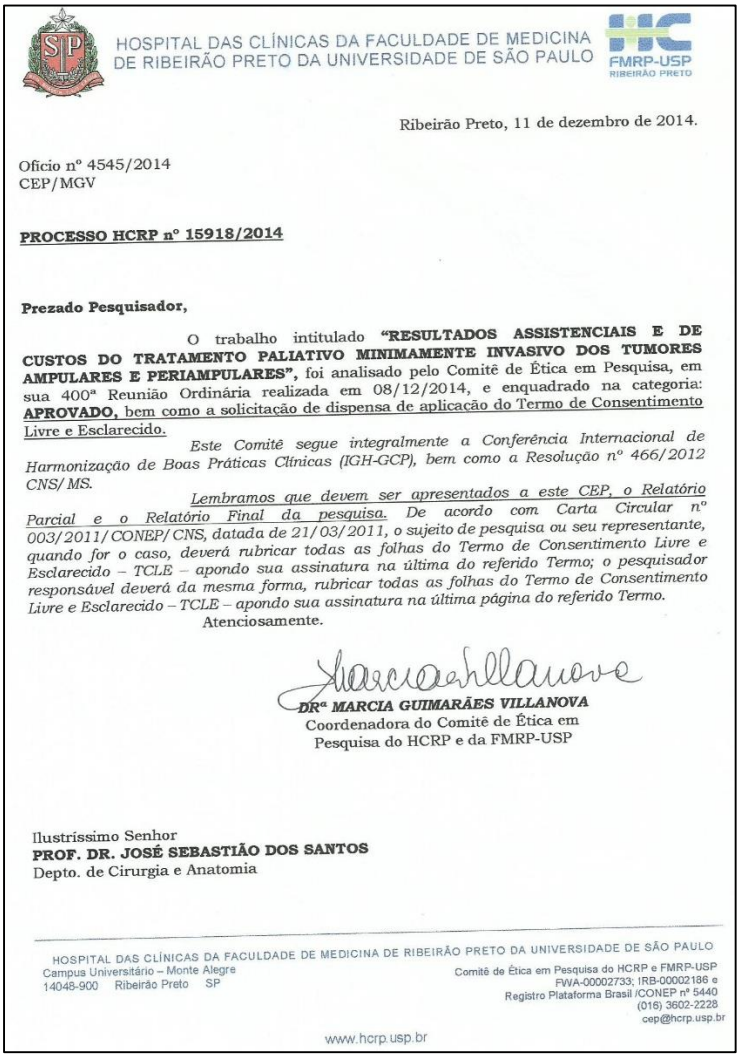
9. ANEXOS

9 ANEXOS

ANEXO 1 - Classificação de estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA).

Classe I	Normal. Paciente saudável
Classe II	Doença sistêmica moderada (ex, diabetes)
Classe III	Doença sistêmica severa (ex, falência renal, cirrose)
Classe IV	Doença sistêmica severa que é uma constante ameaça à vida (ex, ICC severa
Classe V	Paciente moribundo. Sem expectativa de sobreviver sem a operação
Classe VI	Paciente com morte cerebral declarada do qual órgãos serão removidos para doação

ANEXO 2 – Termo de aprovação da pesquisa pelo "Comitê de Ética em Pesquisa" (CEP) do HCFMRP-USP (processo de número 15918/2014).



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 11 de dezembro de 2014.

Ofício nº 4545/2014
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 15918/2014

Prezado Pesquisador,

O trabalho intitulado **"RESULTADOS ASSISTENCIAIS E DE CUSTOS DO TRATAMENTO PALIATIVO MINIMAMENTE INVASIVO DOS TUMORES AMPULARES E PERIAMPULARES"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 400ª Reunião Ordinária realizada em 08/12/2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO,** bem como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa. De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. JOSÉ SEBASTIÃO DOS SANTOS
Depto. de Cirurgia e Anatomia

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

10. APÊNDICES

10. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Protocolo de pesquisa para a coleta dos dados referentes aos casos de tratamento paliativo laparotômico dos TCBP, no período de 2002 a 2013.

Número	Data de Admissão	Registro	Nome (iniciais)	Idade	Sexo		Sintomas principais									Tempo de queixas (em dias) até o atendimento inicial
					Fem.	Masc.	Icterícia	Prurido	Febre	Náuseas / Vômitos	Dor	HDA / HDB	Hiporexia	Sd. Consuptiva	Outros	

Comorbidades														Exame Físico (principal achado)						COMPLICAÇÕES DO TPA		
DM II	TBG / EX-TBG	Obesidade	DLP	HAS	ETL / EX-ETL	Hepatopatia / hepatites	Cardiopatia	Hipotireoidismo	IRC	AVC	Pancreatite crônica	Pneumopatia / DPOC	DÇA CHAGAS	Outros	Icterícia	Massa abdominal	Dor	Febre		Outros	OBSTRUÇÃO BILIAR	OBSTRUÇÃO DIGESTIVA	SEM COMPLICAÇÕES

ASA				Exames Laboratoriais pré - tratamento												Exames Laboratoriais no PO											
																BBd				FA				GGT			
I	II	III	IV	Hb / Ht	GB	Plaq	BBt	BBd	FA	GGT	ALB	INR	TGO	CA19.9	CEA	Cr	nº de dosagens	valor mínimo	valor máximo	média	nº de dosagens	valor mínimo	valor máximo	média	nº de dosagens	valor mínimo	valor máximo	média

Exames de imagem pré-tratamento (INTERNOS ou EXTERNOS)																				Biópsia													
US		CT		CRNM		EcoEDA		CPRE		Não Consta no Prontuário	Obstrução biliar	Diâmetro da VVBB (mm)	Obstrução Digestiva	Massa compressiva?	Invasão vascular	Acometimento de órgãos adjacentes	Dilatação do Wirsung	Metástases	Liquido livre	Via				Não consta no prontuário	AP								
N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim											EDA / Duodenoscopia	EcoEDA	Percutânea	Intra-op		ADENOCA PANCREAS	TNE PANCREÁTICO	ColangioCA	AdenoCA Duodeno / Papila	MTX OUTRA (NÃO FIGADO)	AdenoCA Panc (MTX hepática)	Sem registro prontuário	Inconclusivo / negativo na cx	Outro

Tempo do início da doença até o início do tratamento principal (em dias)	Critério de irressecabilidade / MOTIVO PALIAÇÃO								COLANGITE PRÉ-OP	Tratamento endoscopico prévio				
	Invasão vascular	Trombose Portal	Metástase hepática	Metástase outras	Acometimento de órgãos adjacentes	Indeterminado no prontuário	Biópsia Intra-op negativa	Ascite		Sim	NUMERO	Prótese		Obs.
												Plástica	Metálic	

Primeiro tratamento - Paliação																		
ENDOSCÓPICA								CIRÚRGICA					PERCUTÂNEA				QUIMIOTERAPIA	
Prótese Biliar				Em caso de mais de 1 CPRE - delimitar período		Prótese Digestiva		Tipo de anastomose		Motivação cirúrgica inicial								
Prótese metálica	Prótese plástica (quantas?)	Nº de sessões	Data colocação o prótese	Início	Fim	S	Data de colocação	Digestiva (tipo)	Biliar (tipo)	LE	Curativa	Paliação	Sim	Nº total de sessões	Nº de Revisões endoscópicas	Data	Esquema (GEM)	Esquema 5 FU

INTERNAÇÃO NO PO RECENTE	Reinternações				Complicações Precoces (primeiros 3 meses de PO)																												
Tempo total da 1ª internação	Nº	Tempo total (somatória das reinternações em dias)	Motivo?		PNM / ATELECTASIA	Asma / DPOC / Bronquite	TEP / EAP	Insuf Respiratória de causa não mencionada	TVP	Cardiopatia / FA / IAM...	IRA	Abscesso Hepático	Obstrução Biliar / COLANGITE	SANGRAMENTO FO OU CAVITÁRIO	Sangramento ANASTOMOSE	ITU	Fistula Biliar	Fistula quilosa	Ascite Pancreatica / Fistula	HDA	Infecção de FO	PCR REVERTIDA	Alterações Metabólicas (DHE, Dist Ácido-base...)	Estado Confusional Agudo	Sepse / Choque	Outras	Complicações imediatas (primeiros 3 meses) - TIPO						
			Clínico	Cirúrgico																							Sim	Resolução Clínica	Resolução Endoscópica	Resolução pela Radio-	Resolução Cirúrgica		Observações
																															Sim	Qual	

Complicações tardias (APÓS 3 MESES DE PO)						Reintervenções										Desfecho no PO recente (3 primeiros meses)			
							Tipo												
Hérnia de Parede	Obstrução digestiva	Obstrução Biliar	HDA - SGTO TUMORAL	Colangite	Observações	Quantas?	Endoscópica						Radio-intervenção	Qual?	Cirúrgica		Perdeu seguimento	Tempo PO antes de perder seguimento	Óbito	Alta
							Sim	N	Hemostasia	Gastrostomia	Prótese Pancreática	Prótese Duodenal			Sim	Qual?				

Desfecho no POT						Óbito			Observações	Data 1ª Consulta	Data Internação 1	Data Cirurgia 1	Data Cirurgia 2	Data Cirurgia 3	Data Alta	Data Internação 2	Data Alta 2	Data Internação 3	Data Alta 3	Data Internação 4	Data Alta 4	Observações
Segue até a atualidade	Perdeu seguimento	Tempo de PO antes de perder seguimento	TEMPO SEGUIMENTO (dias)	Óbito	Alta	Sim	Motivo	Tempo em dias após 1ª intervenção (Sobrevida)														

APÊNDICE 2 – Protocolo de pesquisa para a coleta dos dados referentes aos casos de tratamento paliativo endoscópico dos TCBP, no período de 2002 a 2013.

Número	**Data de Admissão**	**Registro**	**Nome (iniciais)**	**Idade**	**Sexo**		**Sintomas principais**								**Tempo de queixas (em dias) até o atendimento inicial**
					Fem.	Masc.	Icterícia	Prurido	Febre	Náuseas / Vômitos	Dor	HDA / HDB	Hiporexia	Sd. Consuptiva	

Comorbidades																		**Exame Físico (principal achado)**					**COMPLICAÇÕES DO TPA**			**ASA**			
DM II	TBG / EX-TBG	Obesidade	DLP	HAS	ETL / EX-ETL	Hepatopatia / hepatites	Cardiopatia	Hipotireoidismo	IRC	AVC	Aneurisma de Aorta	Pancreatite crônica	Pneumopatia / DPOC	DÇA CHAGAS	CA PROSTATA	POT GASTRECTOMIA	Outros	Icterícia	Massa abdominal	Dor	Febre		OBSTRUÇÃO BILIAR	OBSTRUÇÃO DIGESTIVA	SEM COMPLICAÇÕES	I	II	III	IV

Exames Laboratoriais pré - tratamento													**Exames Laboratoriais no PO**				**DIAGNÓSTICO - Exames de imagem pré-tratamento (INTERNOS ou EXTERNOS)**																								
													BBd				US		CT		CRNM		Kehr		EcoEDA			CPRE DX												
Hb / Ht	GB	Plaq	BBt	BBd	FA	GGT	ALB	INR	TGO	CA19.9	CEA	Cr	nº de dosagens	valor mínimo	valor máximo	média	N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	Bloqueio Plexo Celíaco	N	Sim	Obs.	Não Consta no Prontuário	Obstrução / dilatação biliar	Diâmetro da VVBB (mm)	Obstrução Digestiva	Massa compressiva?	Invasão vascular	Acometimento de órgaos adjacentes	Dilatação do Wirsung	Metástases	Ascite

Biópsia																	**Tempo do início da doença até o início do tratamento principal (em dias)**	Critério de irressecabilidade / MOTIVO PALIAÇÃO									COLANGITE PRÉ-TRATAMENTO	COLANGITE DURANTE O TRATAMENTO ENDOSCÓPICO	Nº DE EPISÓDIOS DE COLANGITE (DURANTE O TRATAMENTO)	Insucesso na conclusão da 1ª CPRE c necessidade de programar outro exame				
Via						AP																										Motivo		
EDA / Duodenoscopia	EcoEDA	Percutânea	Intra-op	O resultado não consta no prontuário	**NÃO FOI REALIZADA**	ADENOCA PANCREAS	TNE PANCREÁTICO	ColangioCA	AdenoCA Duodeno / Papila	TNE DUODENAL	MTX OUTRA (NÃO FIGADO)	AdenoCA Panc (MTX hepática)	Sem registro prontuário	Inconclusivo (?)	**Necropsia**	Outro		Invasão vascular	Trombose Portal	Metástase hepática	Metástase outras	Acometimento de órgãos adjacentes	Indeterminado no prontuário	Biópsia Intra-op negativa	SEM CONDIÇÕES CLÍNICAS DE TTO CIRÚRGICO	Ascite				Sim	N	Dificuldade de cateterização	Instabilidade clínica	Sangramento local

Tratamento Endoscópico																													
Acesso à VVBB						Prótese Biliar																							
Cateterização direta da papila	Realização de Papilotomia		Infundibulotomia	Hendez-vouz	Uso concomitante de Eco-EDA	Prótese metálica		Prótese plástica		Nº de sessões TOTAL	Em caso de mais de uma sessão, qual a motivação?						Observações	Data da colocação da 1ª prótese	Em caso de mais de 1 CPRE -		Prótese Digestiva			Exame com ANESTESISTA		Número de sessões em regime ambulatorial	Todo o tratamento em regime ambulatorial	Número de sessões em regime de internação hospitalar ou já	Tempo total da 1ª internação
	Tática	Ampla				Sim	N	N	Número de vezes em que houve		Sangramento	Colangite	1º exame suspenso	Trocas de próteses	Migração da protese	Obstrução de VVBB			Início	Fim	Sim	N	Data de colocação	Sim	N				

Tratamento Endoscópico																			
Reinternações								Bloqueio Plexo Celíaco percutâneo	PERCUTÂNEA								QUIMIOTERAPIA		
Nº	Tempo total (somatória das reinternações em dias)	Motivos?															Esquema (GEM)	Esquema 5 FU	Número de ciclos
		Colangite	Sepse	Sangramento	Para melhor preparo clínico	Pancreatite Aguda após CPRE	Obstrução Digestiva		Sim	Nº total de sessões	Nº de Revisões endoscópicas	Indicação de TTO Percutâneo	Observações	Data 1	Data 2	Data 3			

Complicações Precoces (primeiros 3 meses de PO)																																						
PNM / ATELECTASIA	Asma / Broncoespasmo	TEP / EAP	Insuf Respiratória de causa não mencionada	IRA	ITU	Cardiopatia / FA / IAM...	Abscesso Hepático	Obstrução Biliar / COLANGITE BRANDA	Colangite grave	Sangramento digestivo	Fistula Biliar	Fistula Pancreática	Perfuração VVBB	Pancreatite aguda	Pancreatite Aguda Grave	Mau posicionamento da prótese ou obstrução da prótese		PCR REVERTIDA	Alterações Metabólicas (DHE, Dist Ácido-base...)	Estado Confusional Agudo	Sepse / Choque	Outras	Reintervenções após complicações no POI (nos primeiros 3 meses)															
																							Endoscópica					Clínica					Radio-intervenção		Cirúrgica			Observações
																							N	Hemostasia	Troca / colocação de prótese	Desobstrução da Protese		N	IRA	Insuf Respiratória / RCP	Hidratação / ATB / Analgesia / TTO		N	Qual o procedimento?	N	Qual a motivação?	Qual a cirurgia?	

Complicações tardias (APÓS 3 MESES DE PO)													Reintervenções após complicações no POT (após 3 meses)																			
													Quantas?	Tipo																		
														Endoscópica						Clínica							Radio-intervenção		Qual?	Cirúrgica		
Colangite	HDA	TVP	Obstrução Digestiva	Pancreatite Aguda	Pancreatite Aguda Grave	Obstrução da Prótese	Coleperitôneo	PNM	Sepse	ITU	IRA	Observações		Sim	N	Hemostasia	Troca / passagem de prótese	Tentativa de acesso a VVBB		Sim	N	ACO PARA TVP	TRANSFUSÃO	Tratamento clínico Obstrução	Filtro Veia Cava	TTO Sepse	Sim	N		Sim	Qual a motivação?	Qual a cirurgia?

Desfecho no PO recente (3 primeiros meses)				Desfecho no POT						Óbito					Observações	Data 1ª Consulta	Data Internação 1	Data da ALTA 1	Data Internação 2	Data Alta 2	Data Internação 3	Data Alta 3	Data Procedimento Endoscópico 1 (CPRE)	Data Procedimento Endoscópico 2 (CPRE)	Data Procedimento Endoscópico 3 (CPRE)	Data Procedimento Endoscópico 4 (CPRE)	Data Procedimento Endoscópico 5 (CPRE)	Observações
Perdeu seguimento	Tempo PO antes de perder seguimento	Óbito	Alta	Segue até a atualidade	Perdeu seguimento	Tempo de PO antes de perder seguimento	TEMPO SEGUIMENTO (dias)	Óbito	Alta	Sim	Motivo	Tempo em dias após 1ª intervenção (Sobrevida)	Data óbito prontuário	Prontuario do ASA consta como óbito														

APÊNDICE 3 – Protocolo de pesquisa para a coleta dos dados referentes à análise de custo do tratamento paliativo dos TCBP, no período de 2002 a 2013.

Resumo Geral Levantamento de Custos Pacientes - ENDOSCÓPICOS

			Procedimentos [2] (R$)					Materiais		
Pacientes	**Internação [1]**		**CPRE**	**ECO**	**EDA**	**Drenagem**	**Colocação Prótese Biliar**	**Prótese Metália [3]**	**Prótese Plástica [4]**	**TOTAL**
Registro	Nº Dias	R$	R$	R$	R$	R$	R$	R$		**R$**

Resumo Geral Levantamento de Custos Pacientes - CIRÚRGICOS

Pacientes	**Internação [1]**		**Procedimento Cirúrgico - (R$)**			**2º Procedimento Cirúrgico - (R$)**			**Procedimentos [2] (R$)**				**Material**	**TOTAL**
Registro	**Nº Dias**	**R$**	**Cirurgia**	**Anestesia**	**Recuperação**	**2ª Cirurgia**	**Anestesia**	**Recuperação**	**Drenagem Percutânea**	**EDA**	**CPRE**	**Colocação Prótese Biliar**	**Prótese Metálica [3]**	**R$**