JUAN PABLO ROMÁN SERRANO

Revisão sistemática e meta-análise sobre o uso dos anti-inflamatórios não esteroides para prevenção de pancreatite aguda após colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. José Jukemura

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Serrano, Juan Pablo Román

Revisão sistemática e meta-análise sobre o uso
dos anti-inflamatórios não esteroides para prevenção
de pancreatite aguda após colangiopancreatografia
retrógrada endoscópica / Juan Pablo Román Serrano. --
São Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: José Jukemura.

Descritores: 1. Pancreatite
2. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
3. Diclofenaco 4. Indometacina 5. Anti-inflamatórios
não esteroides 6. Administração retal 7. Ensaios
clínicos controlados aleatórios como assunto

USP/FM/DBD-150/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais Luis Alberto Román Ruiz e Rosa Elena Serrano Rodas, pelo amor, pela honestidade, pela educação e cultura que transmitiram no dia a dia com grande sacrifício. Pai descanse em paz na graça de Deus! Ao Luis Alberto Román Serrano, meu irmão, por me ensinar que o amor e o respeito pelos outros deve ser, sempre, importante e não pensar que um ser é superior a outro. À Valeria Estefanía Román Serrano, minha irmã, que com paciência e carinho me ensinou que a vida deve ser cor-de-rosa. À minha namorada, Ivonne Maritza Duchimaza Siguenza, que em paz descanse na graça de Deus e que do céu me dê força para continuar neste caminho da vida. Sempre em meu coração! Aos meus irmãos de alma, David Esteban Guamán Aguilar e Carlos Gabriel Cabrera Chulca, pois a confiança sempre será a base da nossa amizade. A Liliane de Medeiros Guedes, minha atual companheira, que soube me dar um abraço e apoio nos tempos mais difíceis da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Jukemura por ter sido meu orientador neste árduo caminho e trabalho do meu mestrado nas ciências da gastroenterologia com paciência e com muito respeito.

Ao Prof. Dr. Eduardo G. H. de Moura uma pessoa excelente dentro do campo da pesquisa e como ser humano. Sou muito agradecido por todos seus ensinamentos dentro do mundo da endoscopia.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelos ensinamentos e constante estímulo a pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Celso Ardengh cujos ensinamentos em endoscopia e ecoendoscopia das vias biliares e do pâncreas poderei levar para o meu país.

Agradecer ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e a Escola de Educação Permanente que me deram a oportunidade de formar parte do melhor complexo hospitalar da América Latina.

Aos assistentes, preceptores e colegas dos diferentes departamentos pelos quais eu formei parte durante meu tempo no Brasil: Departamento de Clínica Médica, Departamento de Gastroenterologia Clínica, Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital 9 de Julho.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias..

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de tabelas
Lista de figuras

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODOS	9
3.1 Protocolo e registro	10
3.2 Critérios de elegibilidade	10
3.2.1 Critérios de inclusão.....	10
3.2.2 Critérios de exclusão.....	11
3.3 Estratégia de busca.....	11
3.3.1 Estratégia PICO.....	11
3.3.2 Base de dados	12
3.3.3 Busca e seleção dos artigos.....	12
3.4 Desfechos.....	14
3.5 Análise estatística	14
4 RESULTADOS	16
4.1. Seleção dos estudos	17
4.2. Características dos estudos	19
4.3. Risco de vieses em estudos individuais.....	19
4.4. Resultados Gerais.....	23
4.4.1. Incidência de pancreatite.....	23
4.4.2. Gravidade de pancreatite	25
4.4.3. Vias de administração.....	27
4.4.4. Tipos de anti-inflamatórios	29
4.5.5. Tempo de administração dos anti-inflamatórios.....	31
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÕES	43
7 ANEXOS	45
8 REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	- Anti-inflamatórios não esteroides
ASGE	- Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal ou <i>“American Society of Gastrointestinal Endoscopy”</i>
COX	- Inibidores da ciclo-oxigenase
CI	- Intervalo de confiança
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DEO	- Disfunção do esfíncter de Oddi
DR	- Diferença de risco
EBSCO	- <i>Elton Bryson Stephens Company</i>
ECRs	- Ensaios clínicos randomizados
EF	- Efeito fixo
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
ER	- Efeito randômico
ESGE	- Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Endoscopia ou <i>“Europe Society of Gastrointestinal Endoscopy”</i>
FE	- Fixed effect
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
IC	- Intervalo de confiança
IL	- Interleucinas
IM	- Intramuscular
JGES	- Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastrointestinal ou <i>“Japanese Gastrointestinal Endoscopy Society”</i>
LILACS	- Literatura Americana e do Caribe em ciências da saúde
IPS	- Inibidores de protease
IV	- Intravenosa

M-H	- Mantel-Hantzel
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Register System Online</i>
MG	- miligramas
NNT	- Número necessário a tratar e <i>“Number to need to treatment”</i>
PA	- Pancreatite aguda
PEP	- Pancreatite aguda pós CPRE ou <i>“Pancreatitis post-ERCP”</i>
PGE	- Prostaglandina
PICO	- <i>Patient, intervention, comparison and outcome</i>
PRISMA	- <i>“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses”</i> ou “Ítens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises”
PROSPERO	- <i>“International Prospective Register of Systematic Reviews”</i>
RD	- Risk Diference
SIRS	- Síndrome inflamatória de reposta sistémica
SOBED	- Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VO	- Via Oral
VR	- Via Retal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos – via de administração/intervenção..	20
Tabela 2 - Características dos estudos – tipo de comparação/pacientes.....	21
Tabela 3 - Descritiva dos estudos.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.....	18
Figura 2 – <i>Forest Plot</i> da incidência geral de incidência de pancreatite.....	24
Figura 3 – <i>Funnel Plot</i> da incidência geral da incidencia de pancreatite.....	24
Figura 4 – <i>Forest Plot</i> da incidência da gravidade de pancreatite	26
Figura 5 – <i>Funnel Plot</i> da incidência da gravidade de pancreatite.....	27
Figura 6 – <i>Forest Plot</i> das vias de administracao.....	28
Figura 7 – <i>Funnel Plot</i> das vias de administracao.....	29
Figura 8 – <i>Forest Plot</i> com o diferentes tipos de AINEs.....	30
Figura 9 – <i>Funnel Plot</i> com os diferentes tipos de AINEs.....	31
Figura 10 – <i>Forest Plot</i> com os diferentes tempos de administração.....	33
Figura 11 – <i>Funnel Plot</i> com os diferentes tempos de administração.....	34

RESUMO

Serrano JPR. *Revisão Sistemática e meta-análise sobre o uso dos anti-inflamatórios não esteroides para prevenção de pancreatite aguda após colangiopancreatografia retrógrada endoscópica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Antecedentes e objetivos: A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o procedimento terapêutico primário para o tratamento de doenças que afetam a árvore biliar e o ducto pancreático. Embora a taxa de sucesso terapêutico da CPRE seja alta, o procedimento pode causar complicações, como pancreatite aguda (PA), sangramento, perfuração e colangite. Esta meta-análise teve como objetivo avaliar a eficácia de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), impedindo o acometimento da PA após CPRE (PEP). **Materiais e Métodos:** Foram pesquisados bancos de dados como MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Library. Apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando a eficácia de AINEs e placebo na prevenção da PA após CPRE foram incluídos. Os resultados avaliados incluíram a incidência de PEP, gravidade da pancreatite, via de administração, tipos, tempo de administração de AINEs. **Resultados:** Vinte e um clínicos randomizados foram considerados elegíveis, com um total de 6854 pacientes analisados. No geral, 3427 pacientes usaram AINEs antes da CPRE e 3427 não usaram os medicamentos (grupo controle). Por fim, 250 casos de PA após CPRE foram diagnosticados no grupo intervenção e 407 casos no grupo comparação. Risco de PA foi menor no grupo intervenção. A DR: IC 95%; – 0.05 (–0.08, –0.03); $p < 0,05$. O número necessário a tratar (NNT) de 20. O uso de AINEs no grupo intervenção mostrou diminuição na incidência de PA leve em relação ao grupo comparação. A DR: IC 95%; –0.03 (–0.04, –0.01); $P < 0,05$. O NNT de 33. Administração retal mostrou uma redução na incidência de PEP. A DR: IC 95%; –0.07 (–0.10, –0.04); $P < 0,05$. O NNT de 14.

Conclusão: A administração retal de diclofenaco e indometacina reduziu significativamente o risco de desenvolver PEP leve. ERCs adicionais são necessários para comparar a eficácia entre as vias de administração dos AINEs na prevenção da PA após a CPRE.

Descritores: Pancreatite; Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; Diclofenaco; Indometacina; Anti-inflamatórios não esteroides; Administração retal; Ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto.

ABSTRACT

Serrano JPR. *Systematic review and meta-analysis on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background and objectives: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the primary therapeutic procedure for treatment of diseases that affect the biliary tree and pancreatic duct. While the therapeutic success rate of ERCP is high, the procedure can cause complications, such as acute pancreatitis (AP), bleeding, perforation and cholangitis. This meta-analysis aimed to assess the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in preventing of AP after ERCP (PEP). **Materials and methods:** We searched databases, such as MEDLINE, Embase, and Cochrane Central Library. Only randomized controlled trials (RCTs) that compared the efficacy of NSAIDs and placebo for the prevention of PEP were included. Outcomes assessed included incidence of PEP, severity of pancreatitis, route of administration, time of administration, and type of NSAIDs. **Results:** Twenty-one RCTs were considered eligible with a total of 6854 patients analyzed. Overall, 3427 patients used NSAIDs before ERCP and 3427 did not use the drugs (control group). In the end, 250 cases of PEP were diagnosed in the NSAIDs group and 407 cases in the placebo group. Risk for PEP was lower in the NSAID group risk difference. The RD: IC 95%; -0.05 (-0.08, -0.03); $p < 0,05$. The number to need to treatment (NNT) of 20. Use of NSAIDs effectively prevented mild pancreatitis compared with use of placebo. The DR: IC 95%; -0.03 (-0.04, -0.01); $P < 0,05$. The NNT of 33. But the information on moderate and severe PEP could not be completely elucidated. Only rectal administration reduced incidence of PEP. The RD: IC 95%; -0.06 (-0.10, -0.04); $P < 0,05$. The NNT of 17. Furthermore, only

diclofenac or indomethacin use was effective in preventing PEP, also the time of administration showed statistical significance before ERCP. **Conclusion:** It was concluded that rectal administration of diclofenac and indomethacin significantly reduced risk of developing mild PEP. Further RCTs are needed to compare efficacy between NSAID administration pathways in prevention of PEP after ERCP.

Descriptors: Pancreatitis; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Diclofenac; Indomethacin; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Administration, rectal; Randomized controlled trials as topic.

1 INTRODUÇÃO

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o principal procedimento terapêutico para o tratamento de doenças que afetam a via biliar e o ducto pancreático. Embora, a taxa de sucesso terapêutico da CPRE seja alta, o procedimento pode causar complicações como pancreatite aguda (PA), sangramento, perfuração e colangite¹.

A PA, apesar, de facilmente diagnosticada através de quadro clínico, laboratorial e de imagem, pode se manifestar clinicamente desde quadros leves autolimitados até quadros catastróficos com morbidade e mortalidade elevada. Já a dificuldade de se obter um prognóstico preciso de como será a evolução desses pacientes, resultou em descrições de várias classificações ou escalas de gravidade, ao longo dos tempos como por exemplo os critérios de Ranson e Apache II.²

Atualmente, a PA é classificada conforme consenso realizado em Atlanta em 1992 e revisto em 2012³, que associa quadro clínico, anatomopatológico e de imagem tomográfica nas fases iniciais e avalia a evolução da PA buscando identificar, desde o início do atendimento, os pacientes que possam potencialmente evoluir para a forma grave, os quais necessitam de tratamento mais intenso³.

Nesse consenso definiram que a PA poderia ser subdividida do ponto de vista anatomopatológico em PA edematosa intersticial e PA necrotizante. A PA edematosa intersticial se caracteriza por apresentar aumento difuso do pâncreas devido a edema inflamatório peripancreático, relativamente homogêneo e que, geralmente, resolve-se dentro de uma semana. Por outro lado, a PA necrotizante manifesta-se, comumente, com necrose envolvendo o parênquima do pâncreas e peripancreático. Pode ser visualizada em tomografia computadorizada, após a primeira semana de doença, como uma área não realçada do parênquima pancreático³.

Foram definidos conforme a gravidade da PA em leve, moderada e grave, sendo que a PA leve é caracterizada pela ausência de falência orgânica e/ou complicações locais e sistêmicas; PA moderada caracterizada pela falência orgânica transitória (isto é, que se resolve em < 48h) ou complicações locais ou sistêmicas, na ausência de falência orgânica persistente; e a PA grave é caracterizada por falência orgânica persistente. A falência orgânica pode ser única ou múltipla. No consenso de Atlanta, os pacientes que apresentam falência orgânica persistente, nos primeiros dias de evolução, têm alto risco de mortalidade (cerca de 36 a 50%)³.

Atualmente, o tratamento inicial preconizado é o clínico, mas naqueles com evolução desfavorável, podem necessitar de permanência maior em unidade de terapia intensiva (UTI) com infecção do tecido necrótico, falência de múltiplos órgãos, cirurgias ou procedimentos invasivos e óbito⁴.

Estudos prévios estimam que a PA após CPRE (PEP) seja uma complicação com incidência que pode variar de 3,5% a 9,7%, sua mortalidade

é relativamente baixa atingindo uma taxa de 0,1% a 0,7%⁵. A explicação para essa incidência está na estratificação do grau de PEP, que baseada em estatísticas anteriores, demonstra taxas de incidência de 3,6% a 4% para PA leve, 1,8% a 2,8% para PA moderada e 0,3% a 0,5% para PA grave^{6,7}.

A CPRE possui fatores específicos que influenciam a fisiopatologia da PA por essa etiologia. A saber:

- Fatores de risco relacionados ao paciente: suspeita de disfunção de esfíncter de Oddi (DEO), sexo feminino, PA prévia e PEP prévia⁵.
- Fatores de risco relacionados ao procedimento: canulação difícil, introdução do fio guia involuntariamente para o pâncreas mais de uma vez e injeção de contraste pancreática⁵.
- Fatores de risco relacionados ao paciente: idade, ducto biliar extra-hepático não dilatado, ausência de pancreatite crônica, bilirrubina sérica normal e doença renal em estágio terminal⁵.
- Fatores de risco relacionados ao procedimento: esfínterotomia pré-executada, esfínterotomia pancreática, dilatação do esfíncter com balão biliar e falha na remoção das pedras do ducto biliar⁵.

Nos últimos anos, da mesma maneira que diversas medicações têm sido motivo de pesquisa tanto clínica como experimentalmente visando bloquear ou neutralizar os efeitos inflamatórios que levam a PA, outros estudos examinaram medidas preventivas para a PEP, como a colocação de próteses pancreáticas, acreditando-se que estas ao serem colocadas, adequadamente, dentro do ducto pancreático manteriam a fluidez da

secreção pancreática, alterada pela inflamação papilar e, assim, ajudariam na redução do processo inflamatório pancreático⁸.

Em teoria, acredita-se que na PA independentemente do fator etiológico, a ativação inapropriada das enzimas pancreáticas resulta rapidamente em desencadeamento de uma cascata pró-inflamatória com a ativação de citosinas, Interleucina (IL) entre elas IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , prostaglandina E2 (PGE2), fator de ativação plaquetária e proteína C reativa, entre outros, que levam a uma síndrome inflamatória de resposta sistêmica (SIRS) que pode suceder em uma ou várias disfunções orgânicas traduzidas, clinicamente, em dificuldade respiratória, insuficiência renal, instabilidade hemodinâmica e disfunção da barreira intestinal. Quando ocorre a disfunção da barreira intestinal durante a PA, observa-se o fenômeno de translocação bacteriana responsável pela infecção de tecidos necróticos pancreáticos e peripancreáticos⁹.

Ao longo dos anos, inúmeras medicações têm sido utilizadas como medicamentos profiláticos ou moduladores do processo inflamatório decorrente da PA, desde inibidores de protease (IPS) até antibióticos, hormônios, antioxidantes, heparina e citocinas anti-inflamatórias. Dentre esses medicamentos, inclui-se corticosteroides e aprotinina (Trasylol) que durante muito tempo foram utilizados como métodos de prevenção de PA, principalmente, nas décadas de 1970/80, porém sem a obtenção de boa resposta.^{10,11}.

Nessa cascata inflamatória, as enzimas da ciclo-oxigenase (COX) desempenham um importante papel, em que a isoforma da COX-2 é

intensamente expressa, enquanto a COX-1 permanece constante⁹. A inibição farmacológica da COX-2 melhoraria a gravidade dos efeitos agudos sobre pancreatite e sua seqüela sistêmica e isquêmica e a utilização de inibidores da COX-2 poderia mostrar algum benefício sobre a PEP¹².

Os AINEs que inibem a COX-2, têm papel precoce na cascata inflamatória na PA, suprimem várias classes importantes de pró-inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária), além de inibir a ativação de neutrófilos e de células endoteliais¹².

Entre os AINEs, a indometacina e o diclofenaco são os com melhor potencial de resposta na inibição da COX-2. Embora em estudo experimental, a indometacina tenha mostrado menor taxa de mortalidade¹³, os resultados são, ainda, controversos^{14,15}.

A revisão sistemática, ao contrário de uma revisão narrativa em que tanto a seleção e a interpretação dos artigos ficam à mercê da subjetividade dos autores, possui critérios para a busca e a análise crítica das evidências com o objetivo de minimizar os vieses que possam alterar resultados¹⁶. Já, a meta-análise é um procedimento estatístico que combina os resultados de cada estudo para obter uma estimativa global do efeito avaliado, permitindo avaliar evidências e heterogeneidades, que possam existir nos resultados¹⁷.

Considerando esses resultados controversos sobre a redução na incidência da PEP, uma revisão sistemática e meta-análise com ênfase na eficácia dos AINEs na redução na incidência de PEP se impõe.

2 OBJETIVOS

O objetivo da presente revisão sistemática e meta-análise foi avaliar se o uso de AINEs reduz a incidência geral de PEP, com os diferentes tipos de AINEs descritos na literatura; estudar as diferentes vias de administração, o tempo de administração dos AINEs e a incidência com os diferentes graus de PEP.

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise, desenvolvida de acordo com as recomendações do Manual Cochrane com base nos Itens do “*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Metaanalyses*” - PRISMA¹⁶. O *checklist* traduzido para o português deste protocolo se encontra no Anexo A.

3.1 Protocolo e registro

A revisão foi registrada em banco de dados internacional – “*International Prospective Register of Systematic Reviews*” (PROSPERO) do *Centre for Reviews and Dissemination da University of York*¹⁸ sendo aceito e protocolado com o número 42016049582 e aprovada no Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 06/12/2016 (ANEXO B).

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- ERCs que comparem incidência de PEP com uso de AINEs.
- Estudos que envolviam pacientes maiores de 18 anos

- Estudos em que os pacientes foram submetidos a CPRE como procedimento inicial.
- Estudos com consentimento informado.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Foram excluídos da presente revisão sistemática e meta-análise, estudos prospectivos não randomizados, estudos retrospectivos, séries de casos, estudos que compararam próteses, AINEs vs AINEs, medicamentos que não sejam do grupo dos AINEs, resumos ou “abstract” e trabalhos que foram solicitados ao autor sem obter uma resposta.
- Foram excluídos pacientes com: papilotomia prévia, tumor periampulares, sinais de PA prévia evidente, pancreatite crônica, pacientes com alergia aos AINEs, úlcera gástrica e duodenal ativas e pacientes grávidas.

3.3 Estratégia de busca

3.3.1 Estratégia: *Patients, Intervention, Control, Outcomes* (PICO)

Os critérios de elegibilidade foram organizados de acordo com as normas internacionais das siglas em inglês PICO (*patient, intervention, comparison e outcome*) (Quadro 1).

Quadro 1: Estratégia PICO (*patient, intervention, comparison e outcome*).

<i>Patients</i>	Pacientes submetidos a CPRE
<i>Intervention</i>	Pacientes a quem foram administrados AINEs
<i>Control</i>	Pacientes a quem foram administrados outras substâncias
<i>Outcome</i>	PEP

3.3.2 Base de Dados

Foi realizada pesquisa nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Register System Online* (MEDLINE), por meio da ferramenta de busca PUBMED, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), por meio de *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO), base de dados Elsevier (Scopus), Excerpta Medica Database (EMBASE), Literatura Americana e do Caribe em ciências da saúde (LILACS) e *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL/Cochrane).

3.3.3 Busca e seleção dos artigos

Realizou-se a busca e seleção dos artigos que atendessem aos critérios de inclusão e não englobassem critérios de exclusão.

A avaliação dos artigos encontrados foi realizada, inicialmente, pelos títulos e *abstracts*. Após uma triagem, o texto completo dos artigos pré-selecionados era reavaliado quanto aos critérios de inclusão e exclusão para decisão quanto à inclusão, em definitivo, nesta revisão. Estudos duplicados encontrados nas diferentes bases de dados foram excluídos. Os trabalhos que dispunham de resultados mostrando a incidência de PEP em uso de AINEs

(ou que tinham informações suficientes para o seu cálculo) foram incluídos na metanálise.

A revisão e seleção dos artigos foram realizadas por dois revisores de forma independente. Os resultados obtidos eram discutidos e as diferenças resolvidas em consenso com participação dos revisores e de outros pesquisadores. A avaliação crítica do artigo foi realizada segundo o tipo de delineamento da escala do JADAD¹⁹. Cada estudo foi classificado de acordo com o risco de viés, randomização, alocação, cegamento, perdas, fatores prognósticos, resultados e número necessário a tratar (NNT). (ANEXO C)

A pesquisa foi realizada nos diferentes bancos de dados ou bibliotecas virtuais entre elas: MEDLINE/PubMed, Embase e Biblioteca Central da Cochrane e as datas foram desde o começo do estudo em julho de 2016 até dezembro de 2018.

Estratégia de busca utilizada na base de dados MEDLINE:

As palavras-chave, descritores, denominados “*key words*” e *MESH*, termos utilizados no MEDLINE/PubMed, foram: (*Endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) AND (*non-steroidal anti-inflammatories*) AND (*Pancreatitis*) AND (*NSAID*) AND (*Diclofenaco OR Indomethacin*).

Estratégia de busca para as outras bases de dados:

Para as outras bases de dados, utilizaram-se termos mais simples, como: (ERCP) AND (Pancreatitis) AND (NSAID).

3.4 Desfechos

O desfecho principal:

- Avaliar a redução na incidência geral da PEP.

Os desfechos secundários foram organizados em análise de subgrupo:

- Avaliar a redução da incidência em cada um dos diferentes graus da PEP: PA leve, moderada e grave.
- Avaliar a redução na incidência da PA com os diferentes tipos de AINEs: diclofenaco, indometacina, valdecoxib, cetoprofeno, naproxeno.
- Avaliar a redução na incidência da PA pelas diferentes vias de administração dos AINEs: Via retal (VR), via oral (VO), via intramuscular (IM) e via intravenosa (IV).
- Avaliar a redução na incidência da PA em relação ao tempo de administração dos AINEs na CPRE: antes, durante e após a CPRE.

3.5 Análise estatística

- Os dados foram extraídos com base nas informações de intenção de tratamento. Para todos os desfechos foi considerada a diferença de risco absoluto (DR) para a análise com intervalo de confiança (IC) de 95% e considerando um nível de significância de $P < 0,05$.
- A diferença entre os desfechos e da análise de cada subgrupo foi calculada por meio da diferença de risco (DR), juntamente, com variáveis dicotômicas.
- A análise foi realizada com o Software Estatístico RevMan5.3²⁰ utilizando o teste Mantel – Hantzel (M-H)²¹ com efeito fixo (EF).
- A heterogeneidade foi considerada pelo I^2 , sendo o *cut-off* de 50%. Quando calculada com valor $\geq 50\%$, foi realizada a análise de sensibilidade, para tentar identificar um ou vários estudos com maior probabilidade de vieses de

publicação (*outlier*), por meio da expressão gráfica da *funnel plot* com o EF junto com DR.

- O objetivo do estudo de sensibilidade é identificar viés de publicação que justifique a heterogeneidade por meio do teste de Egger - *Funnel Plot* (ANEXOS D). Uma vez identificados os vieses de publicação e estes mantiveram uma heterogeneidade $\geq 50\%$ optou-se por trocar o EF para o efeito randômico (ER) e interpretar os resultados dentro da presente revisão sistemática e meta-análise com valores a serem interpretados como heterogeneidade substancial ou heterogeneidade verdadeira.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

Foram encontrados 495 trabalhos científicos em todas as ferramentas de busca e base de dados pesquisadas (MEDLINE/PubMed com total de 493 trabalhos científicos e no EMBASE, juntamente, com a *Library Cochrane* um total de 2 trabalhos científicos). Após análise quanto aos critérios de inclusão e exclusão baseada nos títulos e resumos e exclusão das duplicatas, foram selecionados 21 ECRs.

Esse processo de seleção está representado no fluxograma do PRISMA (Figura 1).

Nos 21 ECRs ^{12-15, 22-38} considerados elegíveis, foram estudados um total de 6854 pacientes, sendo que 3427 dentro do grupo intervenção (AINEs) e 3427 dentro do grupo comparação (placebo e outras medicações).

Figura 1: Fluxograma PRISMA

4.2 Características dos estudos

Na presente revisão sistemática e meta-análise foram avaliados 21 ECRs mostrando 11 ECRs com uso de diclofenaco, 7 ECRs com indometacina, 1 ECRs com inibidores da COX-2 e 2 ECRs com outros AINEs.

As características dos estudos são apresentadas em duas tabelas a seguir (tabela 1 e tabela 2), mostrando os estudos em ordem alfabética do autor principal, ano de publicação, país de publicação, diferentes vias de administração, as doses utilizadas, os diferentes tipos de AINES, tipo de medicamento utilizado para o grupo comparação, tempo de administração do AINEs. O total de pacientes no grupo intervenção foi de 3427, mesmo número de pacientes no grupo comparação dando um total de 6584.

4.3 Risco de vieses em estudos individuais

Todos os artigos apresentaram randomização adequada, alocação e cegamento; perdas ocorreram com um valor menor que 20%. Em todos os estudos, o escore do JADAD foi acima de 3, o que foi considerado satisfatório para inclusão na presente revisão sistemática e meta-análise. A descrição dos escores obtidos para cada um dos artigos está descrita na tabela 3 a seguir.

Tabela 1: Características dos estudos – via de administração/intervenção

Referência	Ano	País	Via de administração	Doses	Tipo de AINES/ Intervenção
Andrade <i>et al</i>	2015	México	Retal	100 mg	Indometacina
Bathia <i>et al</i>	2011	India	Intravenosa	20 mg	Valdecoxib
Cheon <i>et al</i>	2007	USA	Oral	50 mg	Diclofenaco
Dobrönte <i>et al</i>	2014	Hungria	Retal	100 mg	Indometacina
Elmunzer <i>et al</i>	2012	USA	Retal	100 mg	Indometacina
Hauser <i>et al</i>	2016	Croacia	Retal	100 mg	Diclofenaco
Ishiwatari <i>et al</i>	2016	Japão	Oral	100 mg	Diclofenaco
Koshbaten <i>et al</i>	2008	Irã	Retal	50 mg	Diclofenaco
Leerhoy <i>et al</i>	2016	Dinamarca	Retal	100 mg	Diclofenaco
Levenick <i>et al</i>	2016	USA	Retal	100 mg	Indometacina
Lua <i>et al</i>	2015	Malasya	Retal	100 mg	Diclofenaco
Mansour <i>et al</i>	2016	Irã	Retal	500 mg	Naproxeno
Montaño <i>et al</i>	2007	México	Retal	100 mg	Indometacina
Mousalreza <i>et al</i>	2016	Irã	Retal	100 mg	Indometacina
Murray <i>et al</i>	2003	Escocia	Retal	100 mg	Diclofenaco
Otsuka <i>et al</i>	2012	Japão	Retal	50 mg	Diclofenaco
Park <i>et al</i>	2014	Koreia	Intramuscular	100 mg	Diclofenaco
Patai <i>et al</i>	2015	Hungria	Retal	100 mg	Indometacina
Quadros <i>et al</i>	2016	Brazil	Intravenosa	100 mg	Cetoprofeno
Senol <i>et. al</i>	2009	USA	Intramuscular	50 mg	Diclofenaco
Uçar <i>et. al</i>	2016	Turkya	Intramuscular e intravenosa	75 a 100 mg	Diclofenaco

Tabela 2: Características dos estudos – tipo de comparação/pacientes

Referência	Tipo de Comparação	Tempo de Administração	Total de pacientes	Intervenção	Controle
Andrade et al, 2015	Glicerina	Após da CPRE	166	82	84
Bathia et al, 2011	Parche Nitrodermico	Antes da CPRE	254	127	127
Cheon et al, 2007	Placebo SN	Antes e Após da CPRE	207	105	102
Dobrönte et al, 2014	Placebo SN	Após da CPRE	665	347	318
Elmunzer et al, 2012	Placebo SN	Após da CPRE	602	295	307
Hauser et al, 2016	Ceftazidima	Antes da CPRE	272	129	143
Ishiwatari et al, 2016	Placebo SN	Antes e Após da CPRE	430	216	214
Koshbaten et al, 2008	Placebo SN	Antes da CPRE	100	50	50
Leerhoy et al, 2016	Nada	Após da CPRE	772	378	394
Levenick et al, 2016	Placebo SN	Durante CPRE	449	223	226
Lua et al, 2015	Nada	Após da CPRE	144	69	75
Mansour et al, 2016	Placebo SN	Antes da CPRE	324	162	162
Montaño et al, 2007	Glicerina	Antes da CPRE	150	75	75
Mousalreza et al, 2016	Sol. Salina	Antes da CPRE	406	201	205
Murray et al, 2003	Placebo SN	Após da CPRE	220	110	110
Otsuka et. al, 2012	Sol. Salina	Antes da CPRE	104	51	53
Park et al, 2014	Sol. Salina	Após da CPRE	343	173	170
Patai et al, 2015	Placebo SN	Antes da CPRE	539	270	269
Quadros et al, 2016	Sol. Salina	Após da CPRE	477	224	253
Senol et. al, 2009	Placebo SN	Após da CPRE	80	40	40
Uçar et al, 2016	Nada	Antes da CPRE	150	100	50

Tabela 3: Descrição dos artigos.

Referência	Randomização	Alocação	Cegamento	Perdas	Prognóstico	AIT	JADAD
Andrade et al, 2015	SIM	SIM	NÃO	NÃO	Homogêneo	SIM	3
Bathia et al, 2011	SIM	SIM	NÃO	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Cheon et al, 2007	SIM	SIM	SIM	SIM	Homogêneo	NÃO	5
Dobrónte et al, 2014	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Homogêneo	NÃO	3
Elmunzer et al, 2012	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	SIM	5
Hauser et al, 2016	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	SIM	5
Ishiwatari et al, 2016	SIM	SIM	SIM	SIM	Homogêneo	NÃO	3
Koshbaten et al, 2008	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	NÃO	5
Leerhoy et al, 2016	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Levenick et al, 2016	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	SIM	5
Lua et al, 2015	SIM	SIM	NÃO	SIM	Homogêneo	SIM	3
Mansour et al, 2016	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	SIM	4
Montaño et al, 2007	SIM	NÃO	SIM	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Mousalreza et al, 2016	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Murray et.al, 2003	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Otsuka et al, 2012	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	Homogêneo	SIM	3
Park et al, 2014	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Patai et al, 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	Homogêneo	SIM	5
Quadros et al, 2016	SIM	SIM	SIM	NÃO	Homogêneo	SIM	5
Senol et al, 2009	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	Homogêneo	NÃO	3
Uçar et al, 2016	SIM	NÃO	NÃO	SIM	Homogêneo	NÃO	3

O tempo para o diagnóstico em indivíduos com PA variou entre os estudos, ou ECRs descritos com média de 24 a 72 horas após-CPRE e os pacientes preencheram, no mínimo, dois dos três principais critérios diagnósticos conhecidos como critérios de Banks: história de dor abdominal, aumento do nível de amilase e resultados do estudo de imagem compatíveis com PA.

4.4 Resultados gerais

4.4.1 Incidência de PA após CPRE

Os 21 artigos avaliaram a incidência de PA em todos os 3427 pacientes no grupo intervenção (AINEs) e 3427 pacientes no grupo comparação (placebo e outras medicações). No total, 250 eventos de PA foram observados no grupo intervenção e 407 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.05 (-0.08, -0.03); $p < 0,05$. O NNT de 20.

O *Forest plot* mostrando a incidência geral de PA estão na figura 2.

O *Funnel plot* mostrando a incidência geral de PA estão na figura 3.

Figura 2: *Forest Plot* da incidência geral de PA após CPRE.

Figura 3: *Funnel plot* da incidência geral de PA após CPRE.

4.4.2 Gravidade da PA

PA leve

Catorze dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA leve em um total de 2600 pacientes no grupo intervenção e 2569 no grupo comparação. Foram observados 136 eventos de PA leve no grupo intervenção e 203 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.03 (-0.05, -0.01); $p < 0,05$. O NNT de 33.

PA moderada

Onze dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA moderada em um total de 2134 pacientes no grupo intervenção e 2150 pacientes no grupo comparação. Foram observados 54 eventos de PA moderada no grupo intervenção e 203 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.01 (-0.02, 0.00); $p > 0,05$.

PA grave

Sete dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA grave em um total de 1740 pacientes no grupo intervenção e 1747 no grupo comparação. Foram observados 16 eventos de PA grave no grupo intervenção e 23 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.00 (-0.01, 0.00); $p > 0,05$.

O *Forest plot* e o *funel plot* mostrando a incidência de gravidade da PA estão nas figuras 4 e 5.

Figura 4: *Forest Plot* da incidência da gravidade da PA após CPRE.

Figura 5: *Funnel plot* da incidência da gravidade da PA após CPRE.

4.4.3 Vias de administração

Quinze dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA quando a via de administração do AINEs era VR com um total de 2492 pacientes no grupo intervenção e 2496 pacientes no grupo comparação. Observou-se 170 eventos de PA no grupo intervenção e 324 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.07 (-0.10, -0.04); $p < 0,05$. O NNT de 14.

Seis dos 21 artigos utilizaram diferentes vias de administração (VO, IV e IM) com 935 pacientes no grupo intervenção e 931 no grupo comparação. No total, sobreviveram 80 pacientes com PA no grupo intervenção e 80 no grupo controle. A DR: IC 95% -0,00 (-0.02, 0.02); $p > 0,05$.

O *forest plot* e o *funnel plot* mostrando a incidência das diferentes vias de administração estão nas figuras 6 e 7.

Figura 6: *Forest Plot* da incidência de PA segundo as diferentes vias de administração.

Figura 7: *Funnel plot* da incidência de PA segundo as diferentes vias de administração.

4.4.4 Tipos de AINEs

Onze dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA com uso do diclofenaco com total de 1421 pacientes no grupo intervenção e 1403 pacientes no grupo comparação. Observou-se 121 eventos de PA no grupo intervenção e 184 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.05 (-0.09 , -0.02); $P < 0,05$. O NNT de 20.

Sete dos 21 artigos avaliaram a incidência de PA com uso da indometacina com total de 1493 no grupo intervenção e 1484 pacientes no grupo comparação. Observou-se 100 eventos de PA no grupo intervenção e 178 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.06 (-0.10 , -0.02); $P < 0,05$. O

NNT de 17. Três dos 21 artigos avaliaram o uso de outros AINEs (valdecoxib, naproxeno e cetoprofeno) com total de 513 pacientes no grupo intervenção e 542 pacientes no grupo comparação. Observou-se 29 eventos de PA no grupo intervenção e 45 no grupo comparação. A DR: IC 95% -0,03 (-0.09, 0.03) $P > 0,05$. O NNT de 33.

O *funnel plot* e *forest plot* mostrando a incidência de PA com os diferentes tipos de AINEs estão nas figuras 8 e 9.

Figura 8: *Forest Plot* mostrando a incidência de PA com os diferentes tipos de AINEs.

Figura 9: *Funnel Plot* mostrando a incidência de PA com os diferentes tipos de AINEs.

4.4.5 Tempo de administração dos AINEs

Nove dos 21 artigos avaliaram a incidência de PEP com a administração de AINEs antes da CPRE com total de 1165 no grupo intervenção e 1134 pacientes no grupo comparação. Observou-se 74 eventos de PA no grupo intervenção e 167 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.08 (-0.12, -0.05); $P < 0,05$. O NNT de 13.

Nove dos 21 artigos avaliaram a incidência de PEP com a administração de AINEs após a CPRE com total de 1718 pacientes no grupo intervenção e 1751 pacientes no grupo comparação. Observou-se 123

eventos de PA no grupo intervenção e 193 no grupo comparação. A DR: IC 95%; -0.04 (-0.07, -0.00); $P < 0,05$. O NNT de 25.

Dois dos 21 artigos avaliaram a incidência de PEP com a administração de AINEs antes e após a CPRE com total de 321 pacientes no grupo intervenção e 316 no grupo comparação. Observou-se 37 eventos de PA no grupo intervenção e 36 no grupo comparação. A DR: IC 95%; 0.00 (-0.05, 0.05); $P > 0,05$.

Somente um dos 21 artigos avaliou a incidência de PEP com a administração de AINEs durante a CPRE com total de 223 pacientes no grupo intervenção e 226 pacientes no grupo comparação. Observou-se 16 eventos de PA no grupo intervenção e 11 no grupo comparação, não sendo possível realizar análise estatística.

O *funnel plot* e *forest plot* mostrando a incidência de PA segundo o tempo de administração dos AINES estão nas figuras 10 e 11.

Figura 10: *Forest Plot* mostrando a incidência de PA com os diferentes tempos de administração

Figura 11: *Funnel Plot* mostrando a incidência de PA com os diferentes tempos de administração.

5 DISCUSSÃO

O impacto dos AINEs como método de prevenção de PEP tem sido motivo de estudo em diversos ECRs. Embora, alguns desses estudos apresentem resultados não convincentes^{14,15,22}, as principais sociedades internacionais de endoscopia e gastroenterologia, recomendam seu uso de maneira rotineira e sempre a critério do médico endoscopista sua utilização, ou não, como método preventivo na CPRE.

Optou-se por fazer o presente manuscrito ou revisão sistemática e meta-análise porque se entende que esta é uma metodologia segura e reprodutível de um posicionamento científico. Ela pode ser rapidamente atualizada com a inclusão de novos ECRs tentando resolver controvérsias, mostrando resultados com bom IC, economizando custos e auxiliando políticas de saúde a serem administradas³⁹.

Dentro do território brasileiro foram realizados alguns estudos com os inibidores de COX-2 e com inibidores das prostaglandinas E2 na tentativa de redução na mortalidade por PA. Assim, se pôde constatar na literatura dois trabalhos. Um deles em modelo experimental de PA mostrou que o parecoxibe (inibidor específico de COX 2) diminui a produção de citocinas inflamatórias, porém sem diminuição da mortalidade⁴⁰. E outro, no mesmo modelo, utilizando indometacina, não observou diminuição de produção de citocinas

inflamatórias, nem diminuição na mortalidade e nem diminuição na translocação bacteriana⁹.

Entre os principais AINEs que formam parte desta revisão sistemática e meta-análise a de se considerar, que os COX-2, independentemente, do gatilho inicial na célula acinar pancreática lesionada leva, rapidamente, a cascata pró-inflamatória com uma janela de intervenção terapêutica curta para alguma intervenção. As enzimas da ciclo-oxigenase (COX) desempenham importante papel pró-inflamatório na PA. A isoforma da COX-2 é superexpresso na PA, enquanto a expressão de COX-1 permanece constante. Em tese, a inibição farmacológica da COX-2 melhora a gravidade dos efeitos agudos sobre a PA e sua sequela sistêmica e isquêmica. Os inibidores de COX-2 poderiam mostrar algum benefício sobre a PA¹².

Ambos, diclofenaco e a indometacina, atuariam inibindo a fosfolipase A2 que tem um papel precoce na cascata inflamatória na PA e a inibição dos resultados da fosfolipase A2 na supressão de várias classes importantes de pró-inflamatórios lipídios (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária). Os AINEs inibem, adicionalmente, ligação de células neutrófilos-endoteliais. Entre todos os AINEs utilizados nos ECRs admitidos para esta meta-análise, a indometacina foi a que mostrou diminuição da taxa de mortalidade em modelos experimentais de PA¹³.

Outra teoria bem elaborada em estudos científicos com animais mostra que uma forma induzível de ciclooxigenase-2 (COX-2) tem sido implicada como um importante mediador pró-inflamatório. A COX-2 é regulada em resposta a uma variedade de estímulos pró-inflamatórios, incluindo

interleucina 1, fator de necrose tumoral α e lipopolissacarídeo bacteriano. Os níveis de mRNA e proteína da COX-2 aumentam durante a PA experimental. O bloqueio da COX-2 por inibição farmacológica ou exclusão genética seletiva atenuou, acentuadamente, a gravidade da PA em modelos animais, sugerindo que a COX-2 atua como um importante regulador pró-inflamatório da gravidade da pancreatite.

O mecanismo hipotético de inibição da COX-2 na melhoria da pancreatite experimental pode envolver duas vias distintas. O efeito direto da inibição da COX-2 é a redução na síntese de prostaglandinas, que promove a formação de edema e alterações vasculares no pâncreas e soro. A inibição da COX-2, também, pode suprimir a ativação do fator nuclear de transcrição κ B (NF- κ B), que desempenha um papel importante na expressão pró-inflamatória de citocinas. No entanto, alguns estudos experimentais falharam em demonstrar a inibição da ativação do NF- κ B com o inibidor da COX-2 (celecoxib)⁴².

A Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Endoscopia (ESGE) recomenda a administração de AINEs (diclofenaco ou indometacina 100 mg) antes da CPRE, em todos os pacientes tanto de alto, médio ou baixo risco e quando não exista nenhum tipo de contraindicação⁵. Analogamente, a Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE)⁴³ é a favor da administração de AINEs (indometacina) em pacientes de médio e alto risco.

As diretrizes da Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastrointestinal (JGES), defendem uma política semelhante com a administração VR de

AINEs em todos os casos de CPRE sempre e quando não exista contraindicações⁴⁴.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) não define um método de prevenção eficaz para prevenção de PEP.

Existe, sim, dentro do território brasileiro capítulos de livros cujo foco é a endoscopia; opiniões de especialistas, entre eles a do Prof. Dr. Paulo Sakai⁴⁵, recomendando o uso da indometacina como método de prevenção da PEP. No livro de condutas do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)⁴⁶ existe uma revisão sistemática e meta-análise com 22 ECRs mostrando melhores índices de prevenção da PA com uso da indometacina e diclofenaco.

Ao contrário de outras revisões sistemáticas sobre o uso de AINEs para reduzir o risco de desenvolver PA¹, o presente estudo incluiu, apenas, ECRs em que foram realizadas além da análise direcionada à prevenção na incidência na PA, análises em subgrupo com os diferentes graus de PA, tipos de AINEs, via e tempo de administração dos AINEs na CPRE, descritos na literatura que foram apresentadas desde a figura 2 até a figura 11.

Os resultados agrupados desses 21 ECRs mostraram redução significativa no risco de desenvolver PEP com o uso de AINEs em pacientes classificados como de alto, médio e baixo risco representada na figura 2. No entanto, o presente trabalho mostrou que o uso de AINEs evita a PA leve, que na sua maioria tem boa evolução, com pouquíssimos dias de internação.

Além disso, mostra também a eficácia da administração por VR da indometacina e diclofenaco com significância estatística e que o melhor momento para administrar os AINEs é antes da CPRE por apresentar significância estatística com NNT menor do que administrar após a CPRE.

A maioria dos ECRs (15 em 21 ERCs) optaram pela VR acreditando que esse seria o melhor método de administração dos AINEs.

A indometacina e o diclofenaco seguem uma farmacocinética linear. A concentração plasmática e a área sob a curva são proporcionais à dose administrada, onde a meia vida e a depuração plasmática e renal não dependem da dose⁴². Elas são, rapidamente, absorvidas pelo trato gastrointestinal, após administração oral; com biodisponibilidade de 90% a 100% e concentrações plasmáticas máximas em hora e meia após sua administração⁴². A concentração plasmática máxima da indometacina é estimada em 40 minutos após a injeção IM e 60 minutos após o uso VR. Pela VR sua biodisponibilidade está em cerca de 80%⁴².

Uma teoria do porque esses métodos não serem eficazes se sua biodisponibilidade é superior a 90%, seria porque o diclofenaco sofre metabolismo durante a primeira passagem hepática perdendo aproximadamente 30% a 40% e o restante da medicação atinge a circulação sistêmica com apenas 50% a 60% da sua biodisponibilidade⁴².

Estima-se que o mecanismo dos AINEs administrados por VR alcancem o pico da concentração plasmática em 90 minutos e que esta concentração plasmática se mantenha por até 2 horas, ajudando a prevenir a PEP⁴².

Como em todo trabalho, a correlação entre seu efeito preventivo e a alta concentração plasmática sustentada, precisa ser avaliada de forma mais robusta, medindo a concentração plasmática em vários momentos após o uso dos AINEs por VR na prática clínica diária⁴².

Devido ao escasso número de estudos randomizados publicados, não foi possível identificar qual a melhor via de administração fora a VR se VO, IV ou IM; comparar o uso de outros tipos de AINEs e qual o melhor momento de administração. Esse fato justifica a necessidade de mais ECRs multicêntricos, de grande porte, realizando estas comparações para que, no futuro, seja possível concluir sobre sua utilidade e modo de administração na prevenção desta complicação.

No entanto, estas decisões também podem ser influenciadas pelo custo, pois a indometacina é mais cara que o diclofenaco. Uma comparação de custos de AINEs para diminuir a incidência de PA, também, deve ser conduzida.

Até onde se sabe, esta é a primeira meta-análise sobre a prevenção da PEP com o uso de AINEs, que inclui todos os tipos de AINEs descritos, até agora, na literatura (diclofenaco, indometacina, naproxeno, valdecoxibe e cetoprofeno), no entanto, a eficácia de outros AINEs deve ser investigada.

É importante enfatizar que os resultados podem ter sido influenciados em não mostrar uma heterogeneidade <50% devido à presença em relação ao peso de cada um dos ECRs. Quando se refere ao peso de cada estudo, refere-se ao número de pacientes em cada um deles e que foi observado dentro do *Forest Plot* um peso mínimo de 2,2% e um peso máximo de 7,4%.

Esses pesos influenciam no momento de serem interpretados dentro do software RevMan 5.3.

Uma das limitações da presente revisão sistemática e meta-análise foi definir como cada um dos ECRs chegou ao diagnóstico de PA, em que cada um dos autores definiu-a com presença de dor abdominal em um tempo de 24 a 72 horas; aumento de enzimas pancreáticas e exame de imagem que mostra alteração dentro do parênquima pancreático^{12-15, 22-38}. O recente *guideline* da ESGE sugere que pacientes com valores séricos de amilase e lipase, respectivamente, maiores que 1,5 e 4 vezes o limite superior normal, devem ser considerados dentro do grupo com PEP⁵.

Outra limitação deste estudo constituiu-se em que nem todos os ECRs estratificaram o grau de PA para se poder interpretar de maneira adequada. Um total de 657 casos de PA foram relatados (com e sem uso de AINEs). Para 521 pacientes, o grau de envolvimento da PA foi especificado. Em 339 desses casos, os pacientes foram definidos como tendo PA leve, o que representa um total de 65% dos pacientes estratificados (339/521). Assim, os resultados deste estudo demonstraram que o uso de AINEs é superior para a prevenção em pacientes que desenvolveram PEP leve.

Finalmente, esta revisão sistemática focou, apenas na incidência da PEP sua intensidade. No entanto, outras complicações, podem ocorrer após a CPRE e que não foram avaliadas. Esse estudo mostrou que a administração retal de diclofenaco e indometacina deve ser aplicada para a redução na incidência de PEP.

6 CONCLUSÕES

Na revisão bibliográfica feita, chega-se às seguintes conclusões:

1. O uso dos AINEs mostrou-se importante para prevenir episódios de PA leve.
2. A administração retal de AINEs reduz adequadamente a incidência de PEP.
3. Tanto o diclofenaco quanto a indometacina foram eficazes.
4. O melhor período para a administração dos AINEs é antes da CPRE.
5. Outros ECRs ainda são necessários para comparar as vias de administração, a utilização de outros AINEs, o melhor momento de administração e qual a dose ideal para prevenir a PEP.

ANEXO A

“Checklist” adaptado do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA)

Seção/ tópico

1. **Título:** Identificação como revisão sistemática ou metanálise, ou ambos.
2. **Resumo:** Resumo estruturado em: contexto, objetivo, tipo de dados, critérios de inclusão no estudo, participantes, intervenções, metodologia, resultados, limitações, implicações dos achados, e número de registro de revisão sistemática.

Introdução

3. **Raciocínio:** Descrição da razão da revisão em um contexto já conhecido.
4. **Objetivo:** Prover clara menção sobre os participantes, as comparações, os desfechos avaliados e o desenho de estudo.

Métodos

5. **Protocolo e registro:** Indicação se existe protocolo em andamento; e se existente, onde o mesmo pode ser acessado. Se registrado, qual é o número.
6. **Crítérios de inclusão:** Especificação das características do estudo considerando as que foram utilizadas para os critérios de elegibilidade.
7. **Tipos de informação:** Descrição de todas as informações utilizadas na busca bibliográfica e data da última busca.
8. **Pesquisa:** Apresentação de toda estratégia de busca eletrônica em pelo menos um banco de dados, incluindo todos os filtros utilizados de modo a permitir a reprodução da busca.

9. Seleção de estudos: Estado do processo de seleção dos estudos selecionados (rastreamento, critérios de elegibilidade, revisão sistemática, metanálises).

10. Coleta de dados: Descrição do processo de extração de dados dos relatos, de qualquer processo de obtenção e confirmação dos dados pelo investigador.

11. Itens coletados: Lista de todos os dados coletados, quaisquer estimativas ou simplificações assumidas.

12. Risco individual de vieses: Descrição dos métodos de aferição utilizados para reduzir o risco de vieses em estudos individualizados; e como essa informação pode ser utilizada na unificação dos dados.

13. Resumo das aferições: Descrições de como os dados foram analisados (proporções, médias, medianas, etc.).

14. Síntese dos resultados: Descrição dos métodos para aferir os dados e combinar 41 resultados de estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.

15. Risco de vieses através dos estudos: Especificação e aferição de qualquer tipo de viés que poderia atrapalhar a análise cumulativa (viés de publicação, por exemplo).

16. Análises adicionais: Descrições dos métodos adicionais de aferição (sensibilidade, especificidade, regressões etc.).

Resultados

17. Seleção de estudos: Número de estudos rastreados, eleitos, e incluídos na revisão; e razões para exclusão em cada estágio e de preferência com utilização de diagramas de fluxo para representação gráfica.

18. Características dos estudos: Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas.

19. Risco de vieses nos estudos: Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas. Apresentação dos riscos de vieses para cada estudo, se disponíveis, verificando se houve alguma metodologia para aferição dos mesmos (verificar item 12).

20. Resultados individuais dos estudos: Devem ser considerados para todos os 42 desfechos presentes e avaliados em cada estudo: (a) resumo dos dados do grupo intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, de preferência com demonstração gráfica (Forest plot).

21. Síntese dos resultados: Apresentação dos resultados de cada metanálise apresentada, incluindo intervalos de confiança e análises de consistência.

22. Risco de vieses através dos estudos: Apresentação dos resultados de qualquer risco de vieses através dos estudos (verificar item 15).

23. Análise adicional: Fornecimento de análises adicionais dos estudos, se realizadas (verificar item 16).

Discussão

24. Sumário das evidências: Sumário dos principais achados, incluindo a força de cada evidência para os principais desfechos avaliados, considerando a utilização de grupos chaves.

25. Limitações: Discutir a limitação do estudo e dos desfechos encontrados (risco de vieses de seleção e de publicação, por exemplo).

26. Conclusões: Fornecer a interpretação global dos resultados dentro do contexto avaliado e implicações para pesquisas futuras.

27. Fomento: Descrição de fomentos que propiciaram a realização dos estudos.

Anexo B

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/12/2016, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 475/16 intitulado: "REVISAO SISTEMATICA E METANALISE SOBRE O USO DOS ANTIINFLAMATORIOS NAO ESTEROIDAIAS PARA PREVENCAO DE PANCREATITE AGUDA APÓS COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA" apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Juan Pablo Roman Serrano

CEP-FMUSP, 08 de Dezembro de 2016.

Prof. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

Anexo C

Questionário e Escala de delineamento JADAD para avaliação de qualidade de Ensaios Clínicos Randomizados

Interpretação:

- Não deve demorar mais de 10 minutos para classificar um relato e não há respostas certas ou erradas.

- Por favor, leia o artigo e tente responder as seguintes perguntas:

1.- O estudo foi descrito como randomizado (isso inclui o uso de palavras como aleatoriamente, aleatório e randomização)?

2.- O estudo descrito como duplo-cego?

3.- Houve uma descrição das perdas e abandonos?

Pontuação:

1.- Estudo descrito como randomizado? Sim: +1 Não: 0

2.- Estudo descrito como duplo-cego? Sim: +1 Não: 0

3.- Houve descrição das perdas? Sim: +1 Não: 0

4.- Randomização apropriada? Sim: +1 Não: -1 Não descrito: 0

5.- Cegamento apropriado? Sim: +1 Não: -1 Não descrito: 0

Resultados:

< 3: alto risco de viés

> ou = 3: baixo risco de viés

ANEXOS D

Gráficos *funnel plot* mostrando os vieses de publicação com efeito fixo

ANEXO D1

FUNNEL PLOT NA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA DA PANCREATITE
AGUDA NO GERAL

ANEXO D2

FUNNEL PLOT NA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA EM CADA UM DOS GRAUS DA PANCREATITE AGUDA (LEVE – MODERADA E GRAVE)

ANEXO D3

FUNNEL PLOT NA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA DE PANCREATITE
AGUDA COM OS DIFERENTES TIPOS DE AINES.

ANEXO D4

FUNNEL PLOT NA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA DA PANCREATITE
AGUDA COM AS DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

ANEXO D5

FUNNEL PLOT NA REDUÇÃO NA INCIDÊNCIA DA PANCREATITE AGUDA SEGUNDO O TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO DOS AINES.

8 REFERÊNCIAS

1. Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M. Systematic review and meta analysis on the prophylactic role of non-steroidal anti inflammatory drugs to prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **World J Gastrointest Endosc.** 2015;7:1341–1349.
2. Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA, Souza IKFI. Fatores preditivos de gravidade da pancreatite aguda: quais e quando utilizar? **ABCD Arq Bras Cir 58 Dig.** 2015;28(3):207–11.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. **Gut.** 2013; 62(1):102–11.
4. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. **Int J Surg.** 2015;23:68–74.
5. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. **Endoscopy.** 2019 Dec 20. doi: 10.1055/a-1075-4080.
6. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB *et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. **Gastrointest Endosc.** 2001;54:425–434.
7. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC *et al.* Risk factors for complications after performance of ERCP. **Gastrointest Endosc.** 2002;56:652–656.

8. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. **Gastrointest Endosc.** 2011;73:275–282.
9. Matheus AS, Coelho AMM, Sampietre S, Patzina R, Jukemura J, Cunha JEM, Machado MCC. Effect of inhibition of prostaglandin E2 production on pancreatic infection in experimental acute pancreatitis. **HPB (Oxford)** 2007; 9(5): 392–397.
10. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review. **J Clin Gastroenterol Hepatol** 2015;13:1231–1239.
11. Brust R, Thomson AB, Wensel RH. Pancreatic injury following ERCP. Failure of prophylactic benefit of Trasylol. **Gastrointest Endosc.** 1977;24:77–79.
12. Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. **Clin Gastroenterol.** 2011;45:170–176.
13. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? **World J Gastroenterol.** 2014;20:10151–10157.
14. Lua G W, Muthukaruppan R, Menon J. Can rectal diclofenac prevent post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? **Dig Dis Sci.** 2015;60:3118–3123.
15. Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL. Rectal indomethacin does not prevent post-ercp pancreatitis in consecutive patients.

Gastroenterology 2016;150:911–917.; quiz e19.

16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Int J Surg**. 2010; 8(5):336-41.

17. Moses EL, Shapiro D, Littenberg B. Combining Independent Studies of a Diagnostic Test Into a Summary ROC Curve: Data-Analytic Approaches and Some Additional Considerations. **Stat Med**. 1993 Jul 30;12(14):1293-316.

18. NHS - National Institute for Health Research. **PROSPERO International prospective register of systematic reviews**. 2016. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

19. Jadad A, Moore R, Carroll D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. 1996;17:1-12.

20. RevMan 5 download | **Cochrane Community** [Internet]. Available from: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman5/revman-5-download>.

21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**. 2003; 327(7414):557-60.

22. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. **Gastrointest Endosc**. 2007;66:1126–1132.

23. Hauser G, Blažević I, Salkić N. Diclofenac sodium versus ceftazidime for preventing pancreatitis after endoscopic retrograde

cholangiopancreatography: a prospective, randomized, controlled trial. **Surg Endosc.** 2017;31:602–610.

24. Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I. No benefit of oral diclofenac on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **Dig Dis Sci.** 2016;61:3292–3301.

25. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **J Gastroenterol Hepatol.** 2008;23:e11–16.

26. Leerhøy B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S. Effect of body weight on fixed dose of diclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **J Gastroenterol.** 2016;51:1007–1012.

27. Murray B, Carter R, Imrie C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Gastroenterology.** 2003;124:1786–1791.

28. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. **J Gastroenterol.** 2012;47:912–917.

29. Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. **World J Gastroenterol.** 2009;15:3999–4004.

30. Uçar R, Biyik M, Uçar E. Rectal or intramuscular diclofenac reduces the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Turk J Med Sci.** 2016;46:1059–1063.

31. Park S W, Chung M J, Oh T G. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial. **Endoscopy**. 2015;47:33–39.
32. Andrade-Dávila V F, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. **BMC Gastroenterol**. 2015;15:85.
33. Elmunzer B J, Scheiman J M, Lehman G A. U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. **N Engl J Med**. 2012;366:1414–1422.
34. Montañó LA, Rodríguez LX, García J E. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. **Rev Esp Enferm Dig**. 2007;99:330–336.
35. Mousalreza H, Shalchiantabrizi P, Yektaroudy K. Prophylactic effect of rectal indomethacin administration, with and without intravenous hydration, on development of endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis episodes: a randomized clinical trial. **Arch Iran Med**. 2016;19:538–543.
36. Patai Á, Solymosi N, Patai Á V. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation: results from a randomized study with sequential biliary intubation. **J Clin Gastroenterol**. 2015;49:429–437.
37. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. **World J Gastroenterol**. 2016;22:5114–5121.

38. de Quadros Onófrio F, Lima J CP, Watte G. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Surg Endosc.** 2017;31:2317–2324.
39. Atallah, AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises: **Evidências para melhores decisões clínicas.** São Paulo. Lemos Editorial 1998.
40. Almeida JLJ; Jukemura J; Coelho AMM; Patzina RA; Machado MCC; Cunha JEM. **CLINICS** 2006;61(4):301-6]. [Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis
41. Wildenhain MP, Melhem MF, Birsic WI, Sell HW, Rao KN. Acute Hemorrhagic Pancreatitis in Mice: Improved Survival After Indomethacin Administration. **Digestion.** 1989; 44(1):41-51.
42. Park TY, Hyoung-Chul O, Fogel EL, Lehman GA. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with rectal non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Korean J Intern Med.** 2020 May; 35(3): 535–543.
43. Chandrasekhara V, Khashab M A *et al.* ASGE Standards of Practice Committee. Adverse events associated with ERCP. **Gastrointest Endosc.** 2017;85:32–47.
44. Yokoe M, Takada T, Mayumi T *et al.* Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. **J Hepatobiliary Pancreat Sci.** 2015;22:405–432.
45. Sakai P, Ishioka S, Maluf F, de Moura EGH *et al.* **Tratado de endoscopia digestiva digestiva diagnóstica e terapêutica.** Vias biliares e pâncreas. Segunda edição revisada e atualizada – São Paulo/Brasil: Editora Atheneu, 2015.

46. de Moura EGH, Sakai P, Bernardo W. **Endoscopia baseada em evidências**. Primeira edição – São Paulo/Brasil: Editora Atheneu, 2017.

APÊNDICE

Apêndice A - Publicação

Journal List > Endosc Int Open > v.7(4); 2019 Apr > PMC6445649

[Endosc Int Open](#). 2019 Apr; 7(4): E477–E486. PMID: PMC6445649
Published online 2019 Apr 2. doi: [10.1055/a-0862-0215](https://doi.org/10.1055/a-0862-0215) PMID: [30957004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957004/)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis

[Juan Pablo Román Serrano](#),¹ [Diogo Turiani Hourneaux de Moura](#),¹ [Wanderley Marques Bernardo](#),¹ [Igor Braga Ribeiro](#),¹ [Tomazo Prince Franzini](#),¹ [Eduardo Turiani Hourneaux de Moura](#),¹ [Vitor Ottoboni Brunaldi](#),¹ [Marianne Torrezan Salesse](#),² [Paulo Sakai](#),¹ and [Eduardo Guimarães Hourneaux De Moura](#)¹

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Apêndice B - Citações

Is Cited by the Following 5 Articles in this Archive:

[Cholangioscopy-guided lithotripsy vs. conventional therapy for complex bile duct stones: a systematic review and meta-analysis](#)

Facundo GALETTI, Diogo Turiani Hourneaux de MOURA, Igor Braga RIBEIRO, Mateus Pereira FUNARI, Martin CORONEL, Amit H. SACHDE, Vitor Ottoboni BRUNALDI, Tomazo Prince FRANZINI, Wanderley Marques BERNARDO, Eduardo Guimarães Hourneaux de MOURA
Arq Bras Cir Dig. 2020; 33(1): e1491. Published online 2020 Jun 26. doi: 10.1590/0102-672020190001e1491

PMCID: PMC7325696

[Article](#) [PubReader](#) [PDF-2.7M](#) [Citation](#)

[Diclofenac does not reduce the risk of acute pancreatitis in patients with primary sclerosing cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography](#)

Vilja Koskensalo, Andrea Tenca, Marianne Udd, Outi Lindström, Mia Rainio, Kalle Jokelainen, Leena Kylänpää, Martti Färkkilä
United European Gastroenterol J. 2020 May; 8(4): 462–471. Published online 2020 Mar 8. doi: 10.1177/2050640620912608

PMCID: PMC7226698

[Article](#) [PubReader](#) [PDF-271K](#) [Citation](#)

[Post-ERCP Pancreatitis: Risk factors and role of NSAIDs in primary prophylaxis](#)

Muhammad Haseeb Nawaz, Shahid Sarwar, Muhammad Arif Nadeem

Pak J Med Sci. 2020 Mar-Apr; 36(3): 426–431. doi: 10.12669/pjms.36.3.1804

PMCID: PMC7150400

[Article](#) [PubReader](#) [PDF-376K](#) [Citation](#)

[Propofol vs traditional sedatives for sedation in endoscopy: A systematic review and meta-analysis](#)

Aureo Augusto de Almeida Delgado, Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Igor Braga Ribeiro, Ahmad Najdat Bazarbashi, Marcos Eduardo Lera dos Santos, Wanderley Marques Bernardo, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

World J Gastrointest Endosc. 2019 Dec 16; 11(12): 573–588. Published online 2019 Dec 16. doi: 10.4253/wjge.v11.i12.573

PMCID: PMC6885729

[Article](#) [PubReader](#) [PDF-23M](#) [Citation](#)

[Burdens of Postoperative Infection in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Inpatients](#)

Shanthini Kuduva Rajan, Sowmya Madireddy, Paul Rahul Jaladi, Virendrasinh Ravat, Anum Masroor, Uwandu Queeneth, Wahida Rashid, Rikinkumar S Patel

Cureus. 2019 Jul; 11(7): e5237. Published online 2019 Jul 25. doi: 10.7759/cureus.5237

PMCID: PMC6716762

[Article](#) [PubReader](#) [PDF-121K](#) [Citation](#)