

PASTOR JOAQUÍN ORTIZ MENDIETA

Alívio da dor na pancreatite crônica: tratamento endoscópico ou cirúrgico? Revisão sistemática com metanálise

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. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

**São Paulo
2023**

PASTOR JOAQUÍN ORTIZ MENDIETA

Alívio da dor na pancreatite crônica: tratamento endoscópico ou cirúrgico? Revisão sistemática com metanálise

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. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mendieta, Pastor Joaquín Ortiz

Alívio da dor na pancreatite crônica : tratamento endoscópico ou cirúrgico? Revisão sistemática com metanálise / Pastor Joaquín Ortiz Mendieta. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Pancreatite crônica 2.Endoscopia
3.Litotripsia 4.Cirurgia 5.Dor 6.Terapia

USP/FM/DBD-402/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A minha querida esposa Maria Lorena Galdo Crespo, pelo amor, paciência e motivação durante esses anos juntos.

Aos meus pais Pastor Ortiz Rodas e Lilian Mendieta Carballo, por ser um grande exemplo em minha vida, por sua dedicação e apoio incondicional, e por sempre me incentivar a fazer algo a mais na minha formação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Horneaux de Moura, orientador deste estudo, pela oportunidade e paciência durante a elaboração do mesmo e durante minha passagem pelo serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Minha admiração e gratidão, é uma grande honra ser seu aluno.

Aos doutores Thiago Nogueira Costa, Júlio Pereira Lima e Gustavo Andrade de Paulo, pelas correções e aportes para a melhoria deste trabalho.

Aos médicos assistentes do serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Prof. Dr. Paulo Sakai, Dr. Nelson Tomiyo Miyajima, Dra. Elisa Ryoka Baba, Dr. Edson Ide, Dr. Toshiro Tomishigue, Dra. Jeane Martins Melo, Dr. Sérgio Eiji Matuguma, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos, Dra. Eunice Komo Chiba, Dr. Tomazo Antônio Prince Franzini, Dr. Dalton Marques Chaves, Dr. Sérgio Barbosa Marques, Dr. Spencer Cheng, Dr. Gustavo de Oliveira Luz, Dr. Sérgio Shiquetoshi Ueda, Dr. Kendi Yamasaki, Dr. Robson Kyoshi Ishida, Dr. Renato Baracat, Dr. Christiano Sakai, Dr. Thiago Ferreira de Souza, Dr. Maurício Kazuoshi Minata, Dr. Diogo Turiani Horneaux de Moura, Dr. Eduardo Turiani Horneaux de Moura, Dr. Marcelo Magno de Freitas Sousa, Dr. Thiago Arantes de Carvalho Visconti, Dr. Rodrigo Silva de Paula Rocha e Dr. Wanderley Marques Bernardo, por todos os seus ensinamentos e conselhos.

Aos meus colegas da residência médica do serviço de Endoscopia Gastrointestinal, Maria Vitória Cury Vieira Scatimburgo, Gabriel Mayo Vieira de Souza, Mateus Bond Boghossian, Fernando Lopes Ponte Neto, Fábio Catache Mancini, João Remí de Freitas Junior, Bruno Salomão Hirsch, Guilherme Henrique Peixoto de Oliveira, Vitor Massaro Takamatsu Sagae, Mateus Pereira Funari, Fernanda Prado Logiudice, Igor Braga Ribeiro, Ana Paula Samy Tanaka Kotinda, Epifanio Silvino do Monte Júnior, Antonio Afonso Miranda Neto, Igor Mendonça Proença, Marcelo Mochate Flor, John Alexander Lata Guacho, Marina Tucci Gammara Baldavira, Pedro Vitor Aniz Gomes de Oliveira, pela parceria e por ser uma fonte de motivação durante minha trajetória no Brasil.

À senhora Vilma Libério pela ajuda e disponibilidade de sempre.

À senhora Priscilla Vargas, pela revisão e diagramação deste trabalho.

Aos funcionários do serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo acolhimento e carinho brindados.

RESUMO

Mendieta PJO. Alívio da dor na pancreatite crônica: tratamento endoscópico ou cirúrgico? Revisão sistemática com metanálise [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Justificativa e objetivos: a dor é uma das consequências da pancreatite crônica (PC) que tem maior impacto na qualidade de vida dos pacientes. As intervenções endoscópicas e cirúrgicas, ao produzirem uma diminuição na pressão pancreática intraductal, podem proporcionar alívio da dor. Esta é a primeira revisão sistemática que inclui apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) comparando resultados em curto prazo (menos de 2 anos) e longo prazo (mais de 5 anos) entre esses dois tipos de intervenções. **Métodos:** foi realizada uma pesquisa abrangente de vários bancos de dados eletrônicos, seguindo as diretrizes PRISMA, para identificar ECRs comparando o alívio da dor em curto e longo prazo, complicações e dias de hospitalização entre intervenções endoscópicas e cirúrgicas. **Resultados:** três ensaios clínicos randomizados avaliando um total de 199 pacientes (99 no grupo de endoscopia e 100 no grupo de cirurgia) foram incluídos nesse estudo. As intervenções cirúrgicas proporcionaram maior alívio completo da dor, com diferença estatística, em longo prazo (16,4% vs. 35,7%; RD 0,19; IC 95% 0,03-0,35; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$), sem diferença significativa em curto prazo (17,5% vs. 31,2%; RD 0,14; IC de 95% -0,01-0,28; $p = 0,07$; $I^2 = 0\%$) quando comparadas à endoscopia. Não houve diferença estatística em curto prazo (17,5% vs. 28,1%; RD 0,11; IC 95% -0,04-0,25; $p = 0,15$; $I^2 = 0\%$) e longo prazo (34% vs. 41,1%; RD 0,07; IC de 95% -0,10-0,24; $p = 0,42$; $I^2 = 0\%$) no alívio parcial da dor entre as duas intervenções. No curto prazo, ambas as complicações (34,9% vs. 29,7%; RD 0,05; IC 95% -0,10-0,21; $p = 0,50$; $I^2 = 48\%$) e dias de hospitalização (MD -1,02; IC 95% -2,61-0,58; $p = 0,21$; $I^2 = 0\%$) não apresentaram diferenças significativas. **Conclusão:** As intervenções cirúrgicas mostraram resultados superiores quando comparadas à endoscopia em termos de alívio completo da dor em longo prazo. O número de complicações e o tempo de internação em ambos os grupos foram semelhantes.

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

ABSTRACT

Mendieta PJO. Pain relief in chronic pancreatitis: endoscopic or surgical treatment? Systematic review with meta-analysis [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Background and aims: pain is one of the consequences of chronic pancreatitis (CP) that has the greatest impact on the quality of life of patients. Endoscopic and surgical interventions, by producing a decrease in intraductal pancreatic pressure, can provide pain relief. This is the first systematic review that includes only randomized clinical trials (RCTs) comparing outcomes in the short-term (less than 2 years) and long-term (more than 2 years) between these two types of interventions. **Methods:** a comprehensive search of multiple electronic databases to identify RCTs comparing short and long-term pain relief, complications, and days of hospitalization between endoscopic and surgical interventions was performed following the PRISMA guidelines. **Results:** three RCTs evaluating a total of 199 patients (99 in the endoscopy group and 100 in the surgery group) were included in this study. Surgical interventions provided greater complete pain relief, with statistical difference, in the long-term (16.4% vs. 35.7%; RD 0.19; 95% CI 0.03-0.35; $p = 0.02$; $I^2 = 0\%$), without significant difference in short-term (17.5% vs. 31.2%; RD 0.14; 95% CI -0.01-0.28; $p = 0.07$; $I^2 = 0\%$) when compared to endoscopy. There was no statistical difference in short-term (17.5% vs. 28.1%; RD 0.11; 95% CI -0.04-0.25; $p = 0.15$; $I^2 = 0\%$) and long-term (34% vs. 41.1%; RD 0.07; 95% CI -0.10-0.24; $p = 0.42$; $I^2 = 0\%$) in partial relief of pain between both interventions. In the short-term, both complications (34.9% vs. 29.7%; RD 0.05; 95% CI -0.10-0.21; $p = 0.50$; $I^2 = 48\%$) and days of hospitalization (MD -1.02; 95% CI -2.61-0.58; $p = 0.21$; $I^2 = 0\%$) showed no significant differences. **Conclusion:** surgical interventions showed superior results when compared to endoscopy in terms of complete long-term pain relief. The number of complications and length of hospitalization in both groups were similar.

Keywords: Chronic pancreatitis. Endoscopy. Lithotripsy. Surgery. Pain. Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Rob 2 Avaliação de risco de viés.....	43
Figura 2 - Diagrama de fluxo mostrando o processo de seleção de estudos para metanálise	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Forest plot</i> de alívio completo da dor	49
Gráfico 2 - <i>Forest plot</i> de alívio parcial da dor	50
Gráfico 3 - <i>Forest plot</i> de complicações.....	51
Gráfico 4 - <i>Forest plot</i> de dias de hospitalização	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	- Anti-inflamatórios não esteroides
BPI	- Inventário Breve da Dor (<i>Brief Pain Inventory</i>)
CEL	- Carboxiesterlipase
CFTR	- Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística
CPA1	- Carboxipeptidase A1
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRM	- Colangiopancreatografia por ressonância magnética
CRF	- Fator liberador de colecistoquinina
CTRC	- Quimiotripsinogênio C
DP	- Duodenopancreatectomia
DPP	- Ducto pancreático principal
DPPHR	- Ressecção da cabeça pancreática com preservação de duodeno
ECRs	- Ensaio clínico randomizado
ESGE	- Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal
EVA	- Escala visual analógica
FNA	- Aspiração por agulha fina (<i>fine-needle aspiration</i>)
FNB	- Biópsia por agulha fina (<i>fine-needle biopsy</i>)
GRADE	- <i>Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
I ²	- Teste de Higgins
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
Ig	- Imunoglobulina
IPE	- Insuficiência pancreática exócrina
LEOC	- Litotripsia extracorpórea por ondas de choque
M-ANNHEIM	- Classificação múltipla de fatores de risco - Consumo de álcool, consumo de nicotina, fatores nutricionais, fatores hereditários, fatores ductais eferentes, fatores imunológicos, fatores metabólicos diversos e raros
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAI	- Pancreatite autoimune

PC	- Pancreatite crônica
PERT	- Terapia de reposição de enzimas pancreáticas
PPCs	- Pseudocistos pancreáticos
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	- <i>Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRSS1	- Tripsinogênio catiônico
RNM	- Ressonância nuclear magnética
SPINK1	- Inibidor de serina protease Kazal-tipo 1
TC	- Tomografia computadorizada
TE	- Tratamento endoscópico
TIGAR-O	- Tóxico/metabólico, idiopático, genético, autoimune, pancreatite aguda recorrente e obstrutiva
TM	- Drenagem transmural
TP	- Drenagem endoscópica transpapilar
TPIAT	- Pancreatectomia total com autotransplante de células de ilhotas pancreáticas
USE	- Ultrassonografia endoscópica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	TRATAMENTO.....	13
1.1.1	Tratamento endoscópico.....	13
1.1.2	Terapia cirúrgica.....	16
2	OBJETIVO.....	19
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1	HISTÓRIA.....	22
3.2	EPIDEMIOLOGIA.....	23
3.3	DESCRIÇÃO DOS TERMOS E CRITÉRIOS.....	23
3.4	CLASSIFICAÇÃO.....	24
3.5	ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	25
3.6	MANIFESTAÇÕES.....	26
3.7	FISIOLOGIA/FISIOPATOLOGIA.....	27
3.8	ESCALAS DE AVALIAÇÃO DA DOR.....	28
3.9	DIAGNÓSTICO.....	29
3.9.1	Exames de imagem.....	29
3.9.2	Testes de função pancreática.....	31
3.9.3	Avaliação genética.....	32
3.9.4	Avaliação de pancreatite autoimune.....	32
3.10	COMPLICAÇÕES.....	32
3.11	MEDIDAS TERAPÊUTICAS.....	34
3.11.1	Tratamento clínico.....	34
3.11.2	Bloqueio/neurólise do plexo celíaco.....	36
3.11.3	Transplante de células de ilhas pancreáticas.....	37
3.11.4	Manejo de pseudocistos.....	37
3.12	JUSTIFICAÇÃO DA COMPARAÇÃO.....	38
4	MÉTODOS.....	39
4.1	REGISTRO DE PROTOCOLO.....	40
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	40
4.3	FONTES DE INFORMAÇÃO.....	40
4.4	SELEÇÃO DE ESTUDOS E PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	40
4.5	DADOS COLETADOS.....	41
4.6	AVALIAÇÃO DE VIESES E QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	43
4.7	ANÁLISE DE DADOS.....	45
4.8	RESULTADOS DA PESQUISA DE LITERATURA E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	46
5	RESULTADOS.....	48
5.1	ALÍVIO DA DOR.....	49
5.1.1	Alívio completo da dor.....	49
5.1.2	Alívio parcial da dor.....	50
5.2	COMPLICAÇÕES.....	51
5.3	DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO.....	51
6	DISCUSSÃO.....	52
7	CONCLUSÕES.....	56
	REFERÊNCIAS.....	58
	ANEXOS.....	63

1 INTRODUÇÃO

A pancreatite crônica (PC) é uma doença fibroinflamatória irreversível e multifatorial, que leva à fibrose e cicatrização da glândula e que tem um impacto prejudicial na qualidade e expectativa de vida dos pacientes afetados¹.

Devido a episódios inflamatórios recorrentes, o parênquima pancreático é substituído por tecido conjuntivo fibroso, o que pode levar às insuficiências endócrina e exócrina progressivas, além do surgimento de complicações como pseudocistos, obstrução do ducto pancreático, obstrução duodenal, complicações vasculares, obstrução dos ductos biliares, desnutrição, câncer e dor crônica¹⁻³.

1.1 TRATAMENTO

O objetivo do manejo na pancreatite crônica é: a) alívio dos sintomas (dor, insuficiência endócrina e exócrina); b) prevenção da progressão da doença; c) prevenção/tratamento de complicações como estenoses dos ductos pancreático/biliar e pseudocistos⁴. O manejo da pancreatite crônica requer uma abordagem individualizada, focada nos principais sintomas, objetivos e qualidade de vida, porém, grande parte dos pacientes permanece sintomática apesar do tratamento².

1.1.1 Tratamento endoscópico

O tratamento endoscópico (TE) tem como objetivo o alívio da dor e a abordagem de complicações locais⁵. Baseia-se na justificativa de que a dor está relacionada a uma obstrução do fluxo de saída do ducto pancreático principal devido a estenose ou cálculos intraductais pancreáticos⁶.

A terapia endoscópica via colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) inclui esfínterotomias biliar e pancreática, dilatação hidrostática de estenoses, colocação de próteses, extração/litotripsia de cálculos⁷⁻⁹. Cálculos grandes requerem litotripsia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) ou litotripsia intraductal. A eficácia do TE é geralmente o resultado desses procedimentos combinados^{2,6,7}. Outras medidas terapêuticas endoscópicas, são a drenagem de pseudocistos pancreáticos, bloqueios ou neurólise do plexo celíaco e tratamento de estenoses biliares benignas².

É necessário dilatar as estenoses do ducto pancreático principal (DPP) com balões de 4 mm a 6 mm de diâmetro e, se não for possível, um *Soehendra stent retriever* pode ser usado (diâmetros de 7 Fr; 8,5 Fr ou 10 Fr) (7). A dilatação como técnica isolada geralmente não é bem-sucedida e a estenose é frequentemente tratada com a inserção de uma prótese plástica de 10 Fr ou múltiplas, para manter uma resposta sustentada^{4,5}. O diâmetro da prótese deve ser o mais largo possível para evitar a obstrução e manter a estenose suficientemente dilatada, com uma permanência de pelo menos 1 ano^{7,10}. A prótese deve ser trocada, se necessário, com base em sintomas ou sinais de disfunção em exames de imagem do pâncreas, realizados pelo menos a cada 6 meses^{10,11}.

Os critérios utilizados para a remoção definitiva das próteses, geralmente consistem em saída do meio de contraste para o duodeno após 1 a 2 minutos de enchimento ductal distal à estenose dilatada, imediatamente após a remoção da prótese mais remoção do resíduo ductal, e fácil passagem do cateter 6 Fr através de estenose dilatada¹¹. O termo “remoção definitiva da prótese” é frequentemente utilizado na literatura para descrever a remoção da prótese, sem tentativa de troca por uma nova⁵. De acordo com a Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), o sucesso clínico da terapia endoscópica é considerado na ausência de dor por um ano após a retirada da prótese pancreática⁷.

O implante da prótese no ducto pancreático está associado a complicações como oclusão (pode induzir a formação de pseudocistos em casos raros), migração da prótese, incluindo migração distal para o duodeno com risco de impactação na parede duodenal oposta e risco de perfuração duodenal, e migração proximal para o ducto pancreático, com desafios técnicos para sua remoção¹¹.

Os cálculos dentro do ducto pancreático podem ser removidos por canulação da papila, fragmentados com LEOC, ou por uma combinação de ambos os métodos⁴. Pequenos cálculos (< 5 mm), não calcificados, localizados na porção cefálica do ducto de Wirsung, sem estenose associada, são mais facilmente removíveis por endoscopia, após esfínterectomia. Em 70% a 90% dos casos, eles não podem ser extraídos sem fragmentação prévia à CPRE⁵. A Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) sugere restringir o uso de terapia endoscópica após LEOC para pacientes sem depuração espontânea de litíase pancreática após fragmentação adequada pela LEOC¹⁰.

A LEOC é utilizada para cálculos radiopacos maiores que 5 mm, pois cálculos menores são difíceis de observar na fluoroscopia^{7,10}. O objetivo é fragmentar os cálculos para um tamanho menor que 3 mm, para assim conseguir sua expulsão através da papila, o que pode ser facilitado com a administração de secretina ou por extração endoscópica^{4,11}. O sucesso da fragmentação depende do mapeamento preciso do tamanho e da localização dos cálculos pré-procedimento⁴. Independentemente do método de geração de ondas de choque, a LEOC fornece altas taxas de fragmentação de cálculos (média de 91%, variando de 54% a 100%)⁶.

Se houver vários cálculos dentro do ducto pancreático, o mais próximo da papila é abordado primeiro. Cálculos na cauda do pâncreas não devem ser tratados sistematicamente, pois uma pequena parte do pâncreas é drenada através desta parte do DPP, sem significância clínica, bem como cálculos em ductos secundários⁵. Eventos adversos atribuídos à LEOC, incluem pancreatite, eritema cutâneo, hematúria, hemorragia gastrointestinal, 'steinstrasse' (encarceramento agudo de pedra na papila, responsável pela dilatação do DPP), hematoma subcapsular hepático e perfuração¹¹.

A litotripsia mecânica intraductal é raramente utilizada para tratar cálculos no DPP, devido à dificuldade de apreensão com a cesta Dormia, que geralmente é grande demais para o DPP⁵. Outros métodos de remoção de cálculos incluem a litotripsia intraductal eletrohidráulica ou a laser, que requer um sistema de alcance especializado para permitir a visualização direta do ducto. Deve ser considerado apenas como um tratamento de segunda linha para casos raros e bem conduzidos em que a LEOC falha na fragmentação dos cálculos^{4,5}.

A TE não é indicada se houver excesso de dor, sem dilatação do ducto pancreático ou cálculos intraductais. Da mesma forma, se o paciente apresentar essas complicações e elas não estiverem associadas à dor, a TE também não está indicada⁷.

Em casos selecionados, em que a CPRE não é bem-sucedida, a drenagem do DPP por punção anterógrada através do estômago ou duodeno usando orientação ultrassonográfica foi descrita. Após a punção, uma fístula pancreatogástrica ou pancreatoduodenal pode ser criada, com a inserção de próteses, ou o fio-guia pode ser passado através da papila e, posteriormente, o ecoendoscópio é trocado por um duodenoscópio e o fio é recuperado no duodeno usando uma alça ou pinça, para ser puxado pelo canal de trabalho e a realização subsequente do procedimento padrão, colocando uma prótese transpapilar (técnica *Rendezvous*)^{4,5}.

Estenoses do ducto biliar comum (DBC), responsáveis por colestase sintomática (colangite aguda recorrente, icterícia obstrutiva) ou persistente (> 1 mês), são indicação para colocação de prótese na via biliar¹¹.

1.1.2 Terapia cirúrgica

Como a dor intratável é a principal manifestação que leva à cirurgia entre os pacientes com PC, seu controle é o principal objetivo da intervenção¹², bem como a preocupação com a presença de características malignas em exames de imagem⁴.

As terapias cirúrgicas podem ser classificadas em técnicas de descompressão (com foco na hipertensão ductal), de ressecção (com foco em massas inflamatórias e cálculos na cabeça pancreática) e técnicas mistas ou combinadas⁶. São realizadas de acordo com as características do paciente, alterações anatômicas da glândula pancreática e seu sistema ductal, e a presença ou não de uma massa inflamatória associada na cabeça do pâncreas^{4,8,12}. Além disso, a experiência local desempenha um papel fundamental na determinação da intervenção cirúrgica mais apropriada.

As principais operações incluem duodenopancreatectomia (DP), ressecção da cabeça pancreática com preservação de duodeno (DPPHR) e procedimentos de drenagem. A DP é o método de escolha quando há uma alta suspeita de malignidade^{2,12}.

No procedimento clássico de ressecção (a DP), a cabeça pancreática, duodeno, jejuno proximal e porção distal do antro e piloro gástrico são ressecados, com posterior realização de gastrojejunostomia, pancreático-jejunostomia/gastrostomia e coledocojejunostomia. A DP tem sido classicamente utilizada para o tratamento de neoplasias pancreáticas^{4,12}. Atualmente, ainda é reservada para pacientes com PC grave com cabeça pancreática anormalmente aumentada e com ducto pancreático distorcido, para pacientes com forma de PC com envolvimento de ductos secundários e para estenose duodenal devido a PC calcificada da cabeça¹².

A DP também é considerada em pacientes sem dilatação do ducto pancreático, resistentes a terapias médicas, endoscópicas ou cirurgias prévias, que apresentam dor intensa, especialmente pacientes com formas hereditárias de pancreatite⁷. A justificativa para tratamentos invasivos na dor neuropática é que a

remoção da fonte de dor nociceptiva (ressecção pancreática) diminuiria a barragem de aferentes primários e, com o tempo, isso reduziria a gravidade da dor⁸. O procedimento está associado a altas taxas de morbidade pós-operatória e insuficiência endócrina e exócrina completa⁷.

A pancreatectomia distal é utilizada no tratamento de pacientes com obstrução significativa do DPP no corpo ou cauda do pâncreas, ou naqueles pacientes com desconexão do ducto pancreático. Tem uma alta morbidade pós-operatória (15%-35%), especialmente a formação de fístula pancreática. Após a pancreatectomia distal, 29%-47% e 38%-69% dos pacientes apresentam insuficiência exócrina e endócrina de algum grau, respectivamente⁷.

As técnicas de descompressão são frequentemente adequadas para pacientes com preservação relativa da cabeça pancreática, ausência de massa inflamatória na cabeça, ausência de dilatação do ducto biliar e dilatação do ducto pancreático com diâmetro de pelo menos 6 mm-8 mm, para permitir a anastomose mucosa. Foram predominantemente desenvolvidas para o alívio da dor, com base na hipótese de que a dor é atribuível à hipertensão ductal^{4,11}. Entre as diferentes técnicas, o procedimento de Puestow Gillesby é principalmente de drenagem, que envolve a abertura longitudinal do DPP, desde o processo uncinado até a cauda, com uma pancreaticojejunoanastomose longitudinal. Pode ou não estar associado a pancreatectomia distal com esplenectomia^{4,12}.

As técnicas mistas envolvem a combinação de técnicas de ressecção e descompressão (ressecção da massa inflamatória na cabeça do pâncreas e drenagem do ducto obstruído)^{4,11}. Muitas vezes, a cabeça do pâncreas atua como um gatilho para a PC. Pacientes com massa na cabeça do pâncreas podem ser submetidos à DP ou DPPHR, ambas com morbidade semelhante (16%-53%)⁷.

As técnicas de DPPHR mais comumente usadas incluem os procedimentos de Beger, Berne e Frey, que deixam o duodeno sem ressecar, focando-se em uma abordagem combinada de drenagem e ressecção¹².

Na cirurgia de Beger, o pâncreas é abordado ao nível da veia porta e a cabeça é ressecada de forma subtotal, deixando uma pequena borda de tecido pancreático entre o ducto biliar e o duodeno, e duas pancreaticojejunoanastomoses são realizadas em uma extremidade em Y de Roux^{4,7,12}. Na modificação de Berne, a cabeça pancreática é ressecada e uma pancreaticojejunoanastomose é realizada em uma extremidade em Y de Roux⁷.

O procedimento de Frey é menos exigente tecnicamente e inclui a escavação da cabeça pancreática, deixando pelo menos 5 mm de tecido, preservando a integridade do ducto biliar, seguida de uma anastomose longitudinal, lado a lado, do pâncreas e jejuno. É indicado se o ducto pancreático estiver dilatado, além da massa na cabeça pancreática^{4,7,12}.

2 OBJETIVO

Avaliar o impacto das intervenções endoscópicas em comparação com procedimentos cirúrgicos no alívio da dor, complicações e tempo de internação em pacientes com pancreatite crônica obstrutiva.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRIA

Em 1761, Giovanni Battista Morgagni relatou o primeiro caso de PC numa autópsia e, 60 anos depois, Kuntzmann descreveu a associação da doença com a esteatorreia¹. A noção de que substâncias pancreáticas poderiam ser administradas a pacientes com pancreatite para melhoria da esteatorreia remonta a 1868¹³.

Em 1896, Chiari estabeleceu a premissa de que a pancreatite era o resultado da autodigestão pancreática¹³. Claude Bernard demonstrou que a secreção pancreática estava envolvida na digestão de proteínas, carboidratos e gorduras em cães¹³. Em 1929, Elman introduziu a medição da amilase sérica na prática clínica de rotina¹.

Apesar do processo da doença ter sido descrito há 2 séculos, o termo “pancreatite crônica” foi criado em 1946⁴. A descrição inicial de pancreatite crônica e fatores precipitantes pode ser atribuída a Comfort et al.¹⁴, que em 1946, relatam pela primeira vez uma associação com o consumo prolongado de álcool, ocorrência de doença na terceira ou quarta décadas de vida e complicações típicas, como perda da função endócrina e exócrina do pâncreas. Este conhecimento foi adquirido graças a procedimentos cirúrgicos e séries de autópsias^{1,13,14}.

Três conferências de consenso em Marselha, França, entre 1963 e 1989, definiram a PC com base em evidências clínicas, funcionais e histológicas. A PC foi definida como uma doença inflamatória contínua do pâncreas, caracterizada por alteração morfológica irreversível, tipicamente causando dor e/ou perda permanente de função¹⁵⁻¹⁷. A *Cambridge definition* foi proposta como uma alternativa clinicamente útil à biópsia, utilizando um sistema de pontuação de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica como substituto da toma de amostra de tecido¹⁸.

Em 1996, Whitcomb et al.¹⁹ orientaram a era da genética na pancreatite, descrevendo a associação de mutações no tripsinogênio catiônico e pancreatite hereditária¹³.

A pancreatite crônica é o principal fator de risco conhecido para adenocarcinoma ductal pancreático. Um avanço foi proporcionado em 2003 pelo desenvolvimento de um modelo de camundongo geneticamente modificado, pelo qual o gene mutante Kras (G12D) é introduzido no *locus* endógeno do gene Kras e introduzido no pâncreas pelo promotor Pdx1 usando a tecnologia cre-Lox. Esses camundongos desenvolvem lesões de neoplasia intraepitelial pancreática e um subgrupo desenvolveu adenocarcinoma ductal pancreático¹³.

Atualmente, o tempo entre o início da doença e o diagnóstico é extenso devido à ausência de sintomas e parâmetros laboratoriais específicos¹.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência e a prevalência relatadas em todo o mundo são de 1,6 a 23 por 100.000 indivíduos e 30-50 por 100.000 indivíduos, respectivamente, com prevalência crescente^{1,4,12}. Nos países ocidentais, está principalmente relacionado ao consumo excessivo de álcool (53%-66%) e ao tabagismo (53%-77%)⁷. A média de idade do diagnóstico varia de 51 a 58 anos¹².

O alto consumo de álcool é um fator de risco para pancreatite aguda e crônica e a abstinência alcoólica está associada a uma redução na frequência de recorrência da pancreatite⁶. Embora o tabagismo esteja frequentemente presente no abuso de álcool, estudos indicam que o tabagismo é um preditor independente no início e progressão da PC^{1,6}. Em crianças, muitas vezes há um fator genético¹.

3.3 DESCRIÇÃO DOS TERMOS E CRITÉRIOS

A) Insuficiência pancreática exócrina (IPE): refere-se a uma secreção insuficiente de enzimas pancreáticas (função acinar) e/ou de sódio, bicarbonato (função ductal)¹¹.

B) Diabetes mellitus (DM): é definido como uma disfunção reguladora do metabolismo, caracterizada principalmente por hiperglicemia crônica. As causas subjacentes podem ser secreção de insulina prejudicada ou resistência à insulina ou uma combinação de ambos¹¹.

C) Desnutrição: pode ser definida como um estado resultante da falta de absorção ou ingestão de nutrientes que leva a uma composição corporal alterada (diminuição da massa livre de gordura) e da massa celular corporal, levando à diminuição da função física e mental e à piora do desfecho clínico da doença¹¹.

D) Massa em cabeça pancreática: uma cabeça pancreática normal varia consideravelmente em tamanho, embora um diâmetro de > 4 cm na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) seja geralmente considerado aumentado¹¹.

E) Estenoses pancreáticas: são estreitamentos de alto grau do DPP, com dilatação distal > 6 mm ou estenoses que impeçam a saída do meio de contraste^{4,11}.

3.4 CLASSIFICAÇÃO

Em diretrizes recentes, a PC tem sido classificada em diferentes formas (calcificante, obstrutiva, autoimune e *Groove*). Essas classificações são baseadas em características clínicas, morfológicas e resposta ao tratamento.

Na PC calcificante, por exemplo, estão presentes fibrose perilobular e destruição acinar com infiltração de células inflamatórias agudas e crônicas. A PC obstrutiva desenvolve-se como complicação secundária devido a uma área de obstrução com dilatação do ducto pancreático proximal à estenose, atrofia de células acinares e fibrose. A pancreatite do sulco (*Groove*) afeta o sulco entre a cabeça pancreática, o duodeno e o ducto biliar¹¹.

A pancreatite autoimune (PAI) pode ser dividida em categorias tipo 1 e tipo 2. Na PAI tipo 1, os níveis séricos de Imunoglobulina (Ig) G4 estão elevados na maioria dos casos e os achados histológicos estão de acordo com a pancreatite esclerosante linfoplasmocitária. Flebite obliterativa e fibrose periductular também são características comuns da PAI tipo 1. A apresentação mais comum é icterícia obstrutiva, mas uma variedade de órgãos pode estar envolvida, incluindo glândulas salivares, ductos biliares, rins e pulmões. Na PAI tipo 2, os níveis de IgG4 estão dentro do nível de referência. As alterações histológicas típicas são a pancreatite centrada no ducto e as lesões epiteliais granulocíticas. Enquanto a PAI tipo 1 está associada ao espectro da doença relacionada à IgG4, a PAI tipo 2 envolve apenas o pâncreas³ e pode ser acompanhada de retocolite ulcerativa^{11,15}.

3.5 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O risco de PC correlaciona-se tanto com a ingestão de álcool quanto com o tabagismo. Entre os fatores de risco mais importantes para PC, o álcool é o mais comum na vida adulta, com aumento logarítmico do risco. O tipo de álcool consumido é irrelevante. Fumar é, provavelmente, um fator de risco independente no início e na progressão da pancreatite crônica^{1,20,21}.

Em crianças e adultos jovens, muitas vezes há um fator genético presente. Até que as primeiras associações genéticas fossem identificadas, a etiologia da PC em crianças era considerada idiopática em até 70% dos pacientes. A PC hereditária é caracterizada pelo início precoce da doença (na maioria dos casos, antes dos 20 anos de idade) e alguns pacientes apresentam história familiar positiva. A incidência de PC em crianças tem sido relatada em 4-13 de cada 100.000 indivíduos¹¹.

Os fatores de risco genéticos mais importantes são variantes em tripsinogênio catiônico (PRSS1), inibidor de serina protease Kazal-tipo 1 (SPINK1) e carboxipeptidase A1 (CPA1). Outros genes de suscetibilidade são o regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), quimiotripsinogênio C (CTRC) e carboxiesterlipase (CEL). Além disso, processos autoimunes podem levar ao desenvolvimento da PC¹¹.

Sistemas de classificação distintos têm sido desenvolvidos para pacientes com PC, mas apenas os que avaliam os fatores modificadores de risco que podem interagir para produzir a doença, como tóxico/metabólico, idiopático, genético, autoimune, pancreatite aguda recorrente e obstrutiva (TIGAR-O)^{2,22}, levam em consideração a etiologia da PC^{11,23}. Da mesma forma, a classificação múltipla de fatores de risco, consumo de álcool, consumo de nicotina, fatores nutricionais, fatores hereditários, fatores ductais eferentes, fatores imunológicos, fatores metabólicos diversos e raros (M-ANNHEIM)^{11,23}.

3.6 MANIFESTAÇÕES

Quando se fala da história natural da doença, os desfechos clínicos primários dos pacientes com PC, em etapas precoces, manifestam-se por dor abdominal debilitante e, em etapas avançadas, por deficiência de vitaminas lipossolúveis (levando à desnutrição e condições relacionadas, como osteoporose), risco de malignidade pancreática e desenvolvimento de insuficiência endócrina (manifestando-se como DM)^{2,15}.

A dor abdominal é o sintoma mais comum da PC. Os pacientes, geralmente, descrevem sua dor como uma sensação opressiva, ardente, intermitente ou persistente na parte superior do abdômen^{6,24}, que pode irradiar para as costas e, muitas vezes, ocorrer ou piorar devido à ingestão de alimentos. Em estudos da história natural, a dor foi observada como a apresentação inicial em 75% dos pacientes, e presente durante o curso clínico em 85% e 97%⁶.

A PC é uma enfermidade progressiva e a função exócrina diminui gradualmente durante seu curso. As principais causas de IPE são a perda do parênquima pancreático, obstrução do DPP, diminuição da estimulação do pâncreas exócrino e inativação de enzimas pancreáticas¹¹. A IPE mais comumente se desenvolve após 5 a 10 anos de PC, mas, também pode desenvolver em pacientes com outros distúrbios pancreáticos. Manifesta-se por diarreia, esteatorreia, perda de peso, doença óssea metabólica ou deficiência de vitaminas ou minerais³.

Estima-se que o pâncreas humano saudável produza 900.000 unidades USP de lipase com cada refeição e que aproximadamente 10% dessa quantidade é necessária para alcançar uma absorção relativamente normal de gordura e vitaminas lipossolúveis³. Portanto, é preciso uma perda de aproximadamente 90% da capacidade do parênquima para a manifestação da IPE.

3.7 FISILOGIA/FISIOPATOLOGIA

Por definição, a PC é caracterizada por episódios de inflamação recorrente que resultam na substituição do parênquima pancreático por tecido conjuntivo fibroso. Esta reorganização fibrótica do pâncreas leva à progressiva insuficiência pancreática exócrina e endócrina, por danos e perda de células acinares, células das ilhotas e ductais, manifestada por esteatorreia, intolerância à glicose e DM^{2,4,11}. Por outro lado, há alterações na estrutura e função nos sistemas nervosos periférico e central, o que confere plausibilidade a um estado desadaptativo que inclui dor neuropática e disfuncional^{4,6}.

A dor, sintoma de apresentação mais comum na PC, tem uma fisiopatologia complexa^{4,7,22,24}. Os seguintes mecanismos têm sido sugeridos: 1) aumento da pressão intrapancreática dentro do ducto pancreático ou no parênquima, causando isquemia tecidual; 2) inflamação no pâncreas; e 3) alterações nos nervos pancreáticos, incluindo aumento do diâmetro da fibra nervosa e evidência de inflamação neurogênica²⁴.

Entre as complicações derivadas do processo de fibrose progressiva, a diminuição da complacência do pâncreas, as estenoses e calcificações no ducto pancreático principal, ao causarem obstrução e aumento da pressão do DPP, são consideradas as principais etiologias da dor. Inflamação neuropática, câncer pancreático, coleções de fluidos peripancreáticos e complicações extrapancreáticas (úlceras pépticas e estenoses duodenais/biliares) podem contribuir ou ser também a etiologia da dor^{2,5,24}.

Sabe-se que a neuropatia, conforme definido pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, desempenha um papel importante na PC dolorosa, e a gravidade da neuropatia está correlacionada com a intensidade da dor⁸. A dor neuropática geralmente se apresenta como uma dor contínua ou intermitente, súbita, tipo lancinante ou tipo queimação, independente de estímulo, juntamente com sensações aumentadas dependentes de estímulo²⁴.

A dor espontânea e pós-prandial na PC pode refletir as características da dor neuropática, que tipicamente ocorre independentemente de estímulos, podendo ter sua intensidade aumentada por estímulos. A dor resulta de alterações neurológicas periféricas e centrais. Normalmente, o aumento da informação nociceptiva aferente para o cérebro é neutralizado por um sistema de controle de *feedback* inibitório

baseado em vias nervosas descendentes originárias do tronco encefálico. Alterações no sistema de *feedback* podem alterar a excitabilidade e resultar em dor espontânea. Após a refeição, o pâncreas pode ser comprimido pela expansão do estômago e/ou afetado pela secreção pós-prandial de sucos pancreáticos. O aumento da pressão e/ou das forças de cisalhamento levará à compressão dos nervos pancreáticos e à inflamação neurogênica, o que resulta em alodinia e hiperalgesia dependentes de estímulos²⁴.

A sensibilização das vias nociceptivas centrais é acelerada por exacerbações agudas da doença e condições comórbidas. Assim, a entrada nociceptiva contínua nas vias centrais pode, em fases avançadas, resultar em um estado de dor autônomo e autoperpetuante, que é independente do impulso nociceptivo periférico⁸.

3.8 ESCALAS DE AVALIAÇÃO DA DOR

Diversas escalas, de tipo unidimensional e multidimensionais, são utilizadas para a mensuração da dor.

Escalas unidimensionais avaliam um único elemento da dor e permitem que os pacientes relatem subjetivamente a intensidade experimentada, mas podem simplificar muito sua experiência. Essas escalas utilizam descritores numéricos (geralmente de 0 a 10), verbais ou visuais para quantificar a dor ou o seu grau de alívio. Escalas numéricas, como a escala visual analógica (EVA), são comumente aplicadas^{6,25}.

As escalas multidimensionais medem vários dos aspectos da dor, incluindo sua intensidade, natureza e localização e, em alguns casos, seu impacto no humor ou na atividade diária. Uma medida comumente usada na PC, o *escore de dor de Izbicki*, foi desenvolvida para capturar algumas das dimensões da dor mencionadas e fornecer um *escore*. Baseia-se na avaliação da frequência do ataque de dor, *escore de intensidade da dor (EVA)*, uso de analgésicos e tempo de incapacidade para o trabalho relacionada à doença^{6,11}.

O inventário breve da dor (*brief pain inventory - BPI*) é utilizado em pacientes com dor crônica e é validado na PC. Quantifica a intensidade, bem como a interferência da dor com o humor, a capacidade de trabalhar e correlaciona-se com a qualidade de vida em pacientes com PC^{6,26}.

O *McGill pain questionnaire* é outro escore comumente utilizado que mensura três aspectos da experiência da dor, incluindo dimensões sensoriais, afetivas e autoavaliativas. É, provavelmente, uma medida de avaliação da dor mais apropriada em pacientes com PC do que escalas numéricas unidimensionais⁶.

3.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito frequentemente usando uma combinação de modalidades, incluindo o risco de exposição, predisposição subjacente, imagens transversais e testes de função pancreática diretos e/ou indiretos¹⁵.

A lista de verificação TIGAR-O fornece orientações para o registro do uso de álcool, tabagismo, medicamentos, toxinas, DM, dieta e biomarcadores importantes, incluindo cálcio sérico e triglicérides. Os níveis séricos de vitaminas lipossolúveis e a análise nutricional também fornecem informações sobre o possível estágio da doença¹⁵.

O sistema de avaliação de pancreatite M-ANNHEIM é um sistema que tenta adicionar informações sobre a atividade e o estágio da doença e tem sido usado para avaliar o impacto e a interação de vários fatores de risco no curso da PC^{15,23}. O sistema M-ANNHEIM fornece critérios diagnósticos, de etiologia, estágio clínico e gravidade, partir de critérios clinicopatológicos tradicionais¹⁵.

3.9.1 Exames de imagem

Os exames de imagem de alta qualidade, principalmente TC e RNM, mostram imagens típicas em estágios avançados, como aumento da densidade do parênquima, atrofia da glândula, presença de calcificações, ducto pancreático principal ou seus ramos laterais com irregularidade ou dilatação, pseudocistos crônicos, massa pancreática focal, dilatação do ducto biliar, bem como a identificação de variações anatômicas (por exemplo, pâncreas *divisum*)^{2,3,5,11,12}. Deve-se notar que a PC também pode se apresentar com um pâncreas de tamanho normal ou um pâncreas com volume aumentado¹².

Em geral, a RNM pode ser usada para detectar alterações morfológicas (especialmente para PC leve, precoce), semelhantes às características detectadas na TC, embora com maior acurácia. A RNM também pode mostrar alteração da intensidade do sinal no parênquima, incluindo perda de sinal em imagens pré-contraste saturadas de gordura, ponderadas em T1¹².

Com a melhora da resolução do contraste, a RNM e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) permitem maior acurácia na identificação de anormalidades ductais, principalmente se estiver associada à administração do hormônio secretina^{2,3,12}. O uso de secretina IV estimula a função exócrina pancreática e aumenta a excreção de fluidos através do DPP. Também permite quantificar o grau de preenchimento do duodeno, o que pode se correlacionar com a gravidade da PC e ajudar a quantificar o grau de função exócrina pancreática¹⁵. A CPRM também pode visualizar ductos distais para avaliar obstruções e revelar outros achados associados, como lesões maciças, pseudocistos comunicantes ou não comunicantes e defeitos de preenchimento resultantes de cálculos pancreáticos e tampões proteicos¹².

No diagnóstico, a CPRE é uma modalidade sensível na visualização dos ductos pancreáticos e pode ser utilizada para detectar até mesmo casos leves de PC. No entanto, é um procedimento invasivo e está associada à pancreatite pós-CPRE. A CPRM pode detectar comparativamente estágios moderados a graves de estenose ductal, evitando o risco de pancreatite associada à CPRE^{11,12}.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é a técnica de imagem mais sensível para o diagnóstico da PC, principalmente nos estágios iniciais da doença, e sua especificidade aumenta com o aumento dos critérios diagnósticos¹¹. Utiliza a classificação de Rosemont, que define critérios ultrassonográficos maiores e menores para PC e sua validade específica. Inclui seis critérios parenquimatosos e cinco ductais, permitindo classificar os achados como compatíveis com pâncreas normal, indeterminados para PC, sugestivos para PC e consistentes com PC^{3,11,27,28}.

A USE deve ser usada para diagnosticar PC isoladamente se houver incerteza após exames de imagem transversais¹⁵. É uma ferramenta essencial no diagnóstico diferencial da PC com outras massas pancreáticas ou lesões císticas. A biópsia/aspiração por agulha fina (FNB/FNA) guiada por USE pode ser considerada o procedimento mais confiável para a detecção de malignidade¹¹, no entanto, a avaliação histológica pode ser limitada devido ao erro de amostragem, às complicações inerentes à obtenção da amostra, à natureza irregular das alterações inflamatórias pancreáticas e à interpretação histológica propensa à subjetividade¹⁵.

Em estágios menos avançados, o diagnóstico é mais desafiador, exigindo uma combinação de estudos, como USE e testes diretos de função pancreática². Achados de estudos de imagem como dilatação do DPP, estenose e calcificação do DPP, não se correlacionam necessariamente com a clínica do paciente⁷.

3.9.2 Testes de função pancreática

São usados para fazer o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina e, como a maioria dos pacientes com PC não tem IPE clinicamente significativa, a sensibilidade dos testes de função pancreática para fazer o diagnóstico de PC é baixa. Isso se deve, em parte, à grande reserva dentro do pâncreas, na qual apenas uma perda significativa de função (geralmente 90%) resulta nos sintomas clinicamente aparentes de esteatorreia, azotorreia e consequente deficiência vitamínica¹⁵.

Deve-se suspeitar de IPE em pessoas com PC de longa duração ou naqueles com PC e perda de peso, desnutrição, diarreia, esteatorreia, osteoporose ou osteopenia¹⁵. Testes para IPE, portanto, devem ser usados como testes adjuvantes para pacientes nos quais o diagnóstico de PC não foi previamente estabelecido¹⁵.

Baixos níveis de elastase fecal (200 mcg/g fezes) ou tripsina sérica (20 ng/mL) são geralmente observados em pacientes com insuficiência exócrina e pode confirmar os sinais clínicos típicos dessa doença³. A acurácia da elastase fecal para detectar IPE depende do ponto de corte escolhido³. Níveis de 200 mcg/g de fezes tem uma alta taxa de falso-positivos e, a redução do ponto de corte para 100 mcg/g nas fezes melhora a especificidade, mas diminui a sensibilidade¹⁵.

3.9.3 Avaliação genética

Os pacientes com história familiar ou doença de início precoce (< 20 anos) devem receber teste genético para variantes associadas¹¹. O principal objetivo do teste genético é identificar doenças subjacentes relacionadas à pancreatite que estão contribuindo para o processo patogênico, auxiliar na tomada de decisões e ajudar a prevenir o desenvolvimento de PC irreversível¹⁵.

A avaliação genética ajuda a determinar quais proteínas pancreáticas têm função prejudicada e quais parecem normais. Isso fornece dois tipos de informações: indica que a probabilidade pré-teste de PC verdadeira com sinais e sintomas precoces é alta e, identifica a via patológica. Assim, pode fornecer o diagnóstico clínico e precoce antes da doença irreversível e orientar as escolhas terapêuticas¹⁵.

O rastreamento genético não pode ser recomendado para cada paciente com PC, uma vez que o abuso de álcool é a causa predominante da doença em até 60% dos casos adultos e deve ser a primeira a ser investigada¹¹.

3.9.4 Avaliação de pancreatite autoimune

A PAI deve ser investigada quando nenhuma outra etiologia pode ser encontrada nos pacientes. Os sinais de PAI incluem níveis séricos elevados de IgG4, a presença de autoanticorpos contra lactoferrina e anidrase carbônica, e imagens mostrando uma configuração típica do pâncreas “semelhante a salsicha”¹¹.

3.10 COMPLICAÇÕES

As complicações da PC englobam estenoses do ducto pancreático e/ou dos ductos biliares, pseudocistos, pancreaticolitíase, estenose duodenal, desnutrição, complicações vasculares e dor recorrente ou persistente¹¹.

A PC aumenta o risco de desenvolver câncer de pâncreas. A razão de incidência padronizada estimada de desenvolver câncer de pâncreas em pacientes com pancreatite esporádica é de 14,4, com até 5,9% dos pacientes com PC desenvolvendo câncer 20 anos após o diagnóstico^{4,7}.

Pacientes com PC hereditária são diagnosticados em uma idade mais precoce e são significativamente mais propensos a desenvolver câncer (até 48,1% após 60 anos do início dos sintomas). O câncer é a principal causa de morte na pancreatite crônica⁴.

O câncer de pâncreas deve ser sempre descartado se uma estenose for detectada, principalmente na ausência de calcificações e na presença de insuficiência exócrina⁵. Exames de imagem, avaliação de marcadores tumorais e amostragem extensa, incluindo punções ecoguiadas (USE FNA/FNB) de áreas suspeitas e citologia por escovado, devem ser realizados nesses casos^{5,7}.

Aproximadamente 30% dos pacientes com PC têm como complicação a formação de pseudocistos. Entre 3% e 23% se apresentam com obstrução biliar, que pode ser secundária a inflamação/fibrose peribiliar ou compressão por pseudocistos⁴.

Existe risco aumentado de osteoporose, osteopenia e fraturas. Avaliações periódicas da densidade óssea e dos níveis de vitamina D, bem como suplementação dietética de rotina com vitamina D e cálcio são recomendadas³.

Pacientes com pancreatite crônica de longo prazo ou ressecção pancreática extensa podem desenvolver diabetes mellitus tipo 3. Caracteriza-se pela falta de insulina e outros hormônios contrarregulatórios, como o glucagon³.

3.11 MEDIDAS TERAPÊUTICAS

3.11.1 Tratamento clínico

Entre as opções médicas para o tratamento da dor na PC, o primeiro passo é a terapia conservadora, incluindo a cessação do álcool e do tabaco, aconselhamento dietético e a administração de enzimas pancreáticas e agentes adjuvantes. A maioria dos pacientes necessitará de analgésicos e uso prolongado de opioides de alta potência^{2,3,8,11}.

A terapia de reposição de enzimas pancreáticas (PERT) é indicada para pacientes com PC e IPE, na presença de sintomas clínicos ou sinais laboratoriais de má absorção. A indicação de PERT é classicamente estabelecida para esteatorreia com excreção de gordura fecal > 15 g/dia¹¹. A base fisiopatológica do uso de enzimas pancreáticas para dor na PC está relacionada à hipótese de que os nutrientes, na ausência de enzimas pancreáticas, estimulam a liberação do fator liberador de colecistoquinina (CRF) do duodeno. O CRF então produz liberação de colecistoquinina, que estimula a secreção pancreática e isso pode aumentar a pressão intraductal em pacientes que têm obstrução⁶.

Os benefícios do uso de PERT podem incluir: redução dos sintomas, ganho de peso, melhora na absorção de gordura, melhora nos níveis de vitaminas lipossolúveis e oligoelementos, redução das consequências da má digestão (por exemplo, risco de fratura óssea devido à osteoporose), melhora na qualidade de vida ou redução na mortalidade¹⁵.

A terapia deve incluir uma dosagem adequada (pelo menos 40.000-50.000 unidades USP de lipase) administrada durante cada refeição. São apropriadas a medição dos níveis de vitaminas lipossolúveis e da densidade óssea no início da terapia e periodicamente a partir de então^{3,15}.

Os antioxidantes também podem ser úteis no tratamento da dor. O estresse oxidativo como mecanismo de inflamação na PC tem sido demonstrado nos últimos anos. Consequentemente, a suplementação antioxidante tem sido usada para melhorar o estresse oxidativo e aliviar a dor em pacientes com PC^{6,29}.

As diretrizes padrão para a terapia analgésica na PC seguem os princípios da terapia de alívio da dor escalonada, fornecidos pela Organização Mundial da Saúde

(OMS), que inicialmente foi introduzida para o tratamento da dor relacionada ao câncer. Essa abordagem permite um escalonamento simples e gradual de medicamentos com aumento da potência analgésica (nível I-III) até que o alívio da dor seja obtido, com monitoramento e manejo simultâneos dos efeitos colaterais^{6,8,11,30}.

Analgésicos simples são usados como base no controle da dor e o paracetamol é a droga preferida de nível I, devido aos seus efeitos colaterais limitados^{6,8}. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) geralmente devem ser evitados devido à sua toxicidade gastrointestinal^{6,11}.

Os analgésicos opioides parecem ser um passo necessário para aliviar a dor em muitos pacientes com PC. Os tratamentos a base de opiáceos estão frequentemente associados a muitos efeitos adversos graves, como constipação ou hiperalgesia induzida por opioides^{6,8}. O Tramadol é frequentemente a analgesia de nível II preferida e demonstrou ser superior à morfina em pacientes com PC, com menos efeitos colaterais gastrointestinais para o mesmo nível de analgesia^{6,11,31}. A administração transdérmica de opioides deve ser reservada a doentes com problemas com a ingestão de comprimidos⁶. A analgesia nível III compreende o grupo de opioides fortes, como a morfina, que são amplamente utilizados para alívio da dor na PC¹¹.

Pacientes com PC de longa duração podem desenvolver alterações no sistema nervoso central, levando a uma dor menos dependente de fatores periféricos (nocicepção da inflamação local do pâncreas)⁸. Para tratar esta “sensibilização central” e reduzir a dose eficaz de opioides, são utilizados analgésicos adjuvantes, que são um grupo heterogêneo de drogas inicialmente desenvolvidas para outras indicações além da dor e incluem antidepressivos, anticonvulsivantes e ansiolíticos ou espasmolíticos no intestino, com resultados variados². A medicação para a dor neuropática (por exemplo, gabapentina ou amitriptilina) é amplamente utilizada na prática clínica em conjunto com outros analgésicos⁸, porém, apenas a pregabalina foi investigada neste grupo de pacientes e induziu alívio moderado da dor^{3,6,11,32}.

Os antidepressivos são um tratamento amplamente utilizado nos distúrbios funcionais da dor visceral e, embora não existam dados sobre seu uso na PC, seus efeitos positivos em pacientes com dor neuropática (considerada prevalente na PC) os tornam atraentes. No entanto, não está claro se seu efeito é mediado por efeitos analgésicos diretos ou indiretamente, reduzindo a ansiedade e a depressão⁶.

O análogo da somostatina inibe a secreção pancreática e pode, teoricamente, aliviar a dor, reduzindo a pressão ductal, mas há dados conflitantes sobre sua eficácia. Outras drogas, incluindo clonidina, benzodiazepínicos, antipsicóticos ou canabinoides, também podem ser benéficas em casos difíceis⁶.

Para pacientes que não respondem à terapia medicamentosa, são usados tratamentos invasivos, que incluem endoscopia, com ou sem LEOC, bloqueio neural ou neurólise e cirurgia. A lógica para tratamentos invasivos é que a redução da pressão ductal, restaurando o fluxo de suco pancreático, e/ou a ressecção de uma massa pancreática inflamatória, resultará no alívio da dor, porém, muitos pacientes com dor descontrolada ou refratária não se beneficiarão desses tratamentos^{2,8}.

3.11.2 Bloqueio/neurólise do plexo celíaco

A dor na PC é mediada por fibras aferentes viscerais no plexo celíaco. A injeção de esteroides, guiada por imagem, inibe temporariamente a transmissão, enquanto a injeção de álcool produz neurólise. Ambos são considerados tratamentos de segunda linha em casos resistentes. A abordagem anterior, via USE, é atualmente a preferida, uma vez que a abordagem posterior com orientação ultrassonográfica ou por TC, pode ser complicada por paraplegia (acometimento da dura-máter) ou pneumotórax (acometimento da pleura)^{4,6}.

O argumento para os procedimentos neuroablativos é que diminuiriam a atividade aferente primária e, portanto, a intensidade da dor⁸. Em geral, o alívio da dor com bloqueio do plexo celíaco tem curta duração, com risco de efeitos colaterais, como hipotensão postural e diarreia. Hoje em dia, raramente é aplicado na PC⁶.

3.11.3 Transplante de células de ilhas pancreáticas

Uma evolução na intervenção cirúrgica para PC, foi a pancreatectomia total com autotransplante de células de ilhotas pancreáticas (TPIAT), relatada pela primeira vez em 1977. Combina uma cirurgia antiga, que se baseia no conceito de remoção completa da fonte da dor, com uma nova opção de tratamento, que tem sido argumentada para fornecer uma cura definitiva para a PC¹². Essa técnica foi introduzida para superar as consequências catastróficas da pancreatectomia total⁴. É usada para ajudar a manter o controle glicêmico, mesmo que a maioria dos pacientes não ganhe independência de insulina^{7,8}.

Nesse procedimento, após pancreatectomia total, as células das ilhotas pancreáticas são infundidas na veia porta do receptor, sendo posteriormente enxertadas no fígado^{4,8}. Recomendações recentes sugerem, como a principal indicação para TPIAT, a dor intratável com qualidade de vida prejudicada. É também uma das opções de tratamento em casos de PC devido a mutações genéticas¹².

3.11.4 Manejo de pseudocistos

Indicações universalmente aceitas para o tratamento de pseudocistos pancreáticos (PPCs) incluem a presença de sintomas, complicações (infecção, sangramento ou ruptura) ou compressão dos órgãos circundantes (obstrução gástrica, duodenal ou biliar). A drenagem endoscópica transpapilar (TP) é preferida em relação à drenagem transmural (TM), para PPCs pequenos (< 6 cm) que se comunicam com o ducto pancreático principal, na cabeça ou corpo do pâncreas, ou se a drenagem TM for contraindicada¹¹.

PPCs assintomáticos, que atingiram um tamanho de > 5 cm de diâmetro e que não resolveram dentro de 3-6 meses, devem ser tratados. Cistos não tratados, > 5 cm, resultam em complicações (ruptura, infecção, icterícia ou hemorragia) em 41% dos casos¹¹. A ESGE recomenda a drenagem endoscópica sobre o tratamento percutâneo ou cirúrgico para pseudocistos não complicados relacionados à PC que estão ao alcance endoscópico¹⁰. As vantagens são sucesso a longo prazo semelhante à cirurgia, com menor custo, menor tempo de internação e melhor qualidade de vida⁴.

A aspiração diagnóstica de um cisto por agulha, pode ser realizada na suspeita de conteúdo cístico infectado ou de neoplasia. Se a aspiração do cisto confirmar uma infecção do conteúdo, a drenagem do pseudocisto é indicada. A ressecção cirúrgica deve ser realizada se for detectada malignidade¹¹.

Na presença de cálculos no ducto pancreático, um pseudocisto deve ser tratado como parte de um conceito terapêutico global. Uma indicação relativa para o tratamento de cistos pancreáticos é a presença de PC com anomalias do ducto pancreático ou cálculos ductais pancreáticos, pois nessa situação a taxa de resolução espontânea, mesmo para cistos pequenos, é de no máximo 10%-26%, devido ao estímulo inflamatório constante. Os PPCs são mantidos por obstrução do ducto pancreático na presença de dilatações do ducto pré-estenótico ou fístulas, se essas estenoses representarem um bloqueio à drenagem. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da obstrução do ducto pancreático¹¹.

Se um pseudoaneurisma for detectado nas proximidades do PPC, a embolização angiográfica seletiva antes de qualquer tentativa de drenagem do PPC deve ser considerada, pois as hemorragias associadas a um PPC acarretam alta mortalidade. A cirurgia deve ser reservada como tratamento de segunda linha quando a embolização não resolver o sangramento¹¹.

Na presença de um episódio recente de pancreatite aguda ou se o PPC não foi detectado em exames prévios, deve ser observado por pelo menos 6 semanas para permitir a resolução espontânea ou a maturação da parede do cisto¹¹.

3.12 JUSTIFICAÇÃO DA COMPARAÇÃO

As complexidades da PC justificam a avaliação multidisciplinar precoce e a consideração de opções cirúrgicas e não cirúrgicas. Atualmente é realizada uma abordagem escalonada, iniciando pela terapêutica clínica, seguido da terapia endoscópica e em última instância a cirúrgica. Porém, ao tratar a dor na PC, deve se considerar a realização da terapia endoscópica ou a cirurgia em estágios iniciais para evitar a centralização da dor e a dependência de narcóticos.

4 MÉTODOS

4.1 REGISTRO DE PROTOCOLO

Este estudo foi realizado em conformidade com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) e foi registrado no banco de dados do *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número de arquivo CRD42020200449. O estudo foi aprovado pela Comissão Ético-científica do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) (Anexo A).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A busca de dados foi feita sem limitações de idioma ou data de publicação. Os critérios de elegibilidade foram ECRs comparando terapia endoscópica (associada ou não à litotripsia) versus cirurgia para o tratamento de pancreatite crônica em pacientes maiores de 18 anos de idade, com dilatação do ducto pancreático principal, associada a estenose proximal, ou a presença de cálculos nele, com ou sem aumento do volume da cabeça do pâncreas. Os critérios de exclusão foram estudos que comparassem outro tipo de terapia diferente dos mencionados nos critérios de inclusão, ou estudos que incluíssem doenças neoplásicas.

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

Foi realizada uma busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Embase, Cochrane, LILACS, e uma pesquisa de referências cruzadas. A estratégia de busca está descrita no Anexo B.

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS E PROCESSO DE COLETA DE DADOS

Dois pesquisadores (PJOM e VMS) revisaram o título e o resumo de cada artigo após a remoção dos artigos duplicados. Os artigos considerados relevantes foram selecionados para revisão do texto completo. A decisão final sobre a seleção dos estudos foi baseada em critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Qualquer discordância na seleção dos estudos foi resolvida por consenso com um terceiro pesquisador experiente. O resultado primário foi o alívio completo e parcial da dor. Os desfechos secundários foram complicações e permanência hospitalar.

Devido à variabilidade do tempo de seguimento entre os estudos e para uniformizar os desfechos deste estudo, eles foram agrupados arbitrariamente de acordo com o tempo de avaliação de seus resultados, em seguimento em curto prazo (menos de 2 anos), onde foram comparados resultados de 18 meses³³ com 2 anos³⁴, e seguimento em longo prazo (mais de 5 anos), comparando resultados avaliados em 5 anos³⁵ com resultados de 7 anos³⁶. Não foram avaliados desfechos em meio prazo (2-5 anos).

4.5 DADOS COLETADOS

Os seguintes dados foram extraídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, tipo de estudo, população (características e número de pacientes), intervenção ou teste (características e número de pacientes), comparação (características e número de pacientes), tempo de acompanhamento e resultados (número de eventos) (Quadro 1).

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos

Autores	Ano	Dese- nho do estudo	Tempo de acompa- nhamento	Paciente	Intervenção/ comparação	LEOC	Instrumento de medição de dor	Resultados				
								Alívio da dor		Sucesso clínico	Compli- cações	Dias de hospitalização
								Completo	Parcial			
Issa et al. ³³	2020	ECR	18 meses	88	44 endoscopia	Sim	Izbicki	8	8	-	11	10±4,91
					44 cirurgia	Não		12	11	-	12	11±2,32
Cahen et al. ^{34,36}	2011	ECR	2 anos	39	19 endoscopia	Sim	Izbicki	3	3	10	11	8±36,98
					20 cirurgia	Não		8	7	20	7	11±15,61
			7 anos	39	19 endoscopia	Sim		4	2	6	9	13±67,87
					20 cirurgia	Não		8	4	18	1	11±98,18
Dité et al. ³⁵	2003	ECR	5 anos	72	36 endoscopia	Não	Melzack	5	17	-	-	-
					36 cirurgia	Não		12	19	-	-	-

4.6 AVALIAÇÃO DE VIESES E QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os estudos selecionados foram todos ECRs e os riscos de viés foram definidos pela versão 2 da ferramenta Cochrane *Risk-of-Bias for Randomized Trials* (RoB 2)³⁷ (Figura 1). A qualidade da evidência, expressa em alta, moderada, baixa e muito baixa, foi avaliada utilizando os critérios objetivos de *Grading Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para cada um dos desfechos pré-especificados e usando o GRADEpro - Software (McMaster University, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontário, Canadá) (Tabela 1).

Figura 1 - Rob 2 Avaliação de risco de viés



















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

Tabela 1 - Avaliação qualidade da evidência (GRADE)

Nº de estudos	Desenho do estudo	Avaliação da evidência					Nº de pacientes		Efeito		Evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Endoscopia	Cirurgia	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Alívio completo da dor - Curto prazo												
2	ECRs	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	11/63 (17,5%)	20/64 (31,3%)	não estimável	140 menos por 1.000 (de 280 menos para 10 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Alívio completo da dor - longo prazo												
2	ECRs	não grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	9/55 (16,4%)	20/56 (35,7%)	não estimável	190 menos por 1.000 (de 350 menos para 30 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
Alívio parcial da dor - Curto prazo												
2	ECRs	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	11/63 (17,5%)	18/64 (28,1%)	não estimável	110 menos por 1.000 (de 250 menos para 40 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
Alívio parcial da dor - longo prazo												
2	ECRs	não grave ^b	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	19/55 (34,5%)	23/56 (41,1%)	não estimável	70 menos por 1.000 (de 240 menos para 100 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	
Complicações - Curto prazo												
2	ECRs	não grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	22/63 (34,9%)	19/64 (29,7%)	não estimável	50 menos por 1.000 (de 210 menos para 100 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	
Dias de internação - Curto prazo												
2	ECRs	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	63	64	-	MD 1,02 menor (2,61 menor para 0,58 mais alto)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

ECRs: ensaios clínicos randomizados; IC: intervalo de confiança; MD: *mean difference*.

a. Viés na seleção do resultado relatado; b. Viés na randomização; c. Intervalo de confiança amplo.

4.7 ANÁLISE DE DADOS

Os dados de interesse extraídos dos estudos selecionados foram metanalisados no software RevMan (Review Manager Software versão 5.4 - Cochrane Collaboration Copyright© 2020).

Para variáveis dicotômicas, a diferença de risco foi determinada pelo cálculo do número de eventos e do tamanho da amostra por meio do teste de Mantel Haenszel com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para as variáveis contínuas foi utilizada a média ou mediana com desvio padrão e o número total de pacientes, empregando-se o teste de variância inversa com intervalo de confiança de 95%. Quando os resultados não foram apresentados com desvio padrão, foi realizada a estimativa da média e variância de uma amostra a partir de sua mediana e intervalo usando o teste de Hozo³⁸.

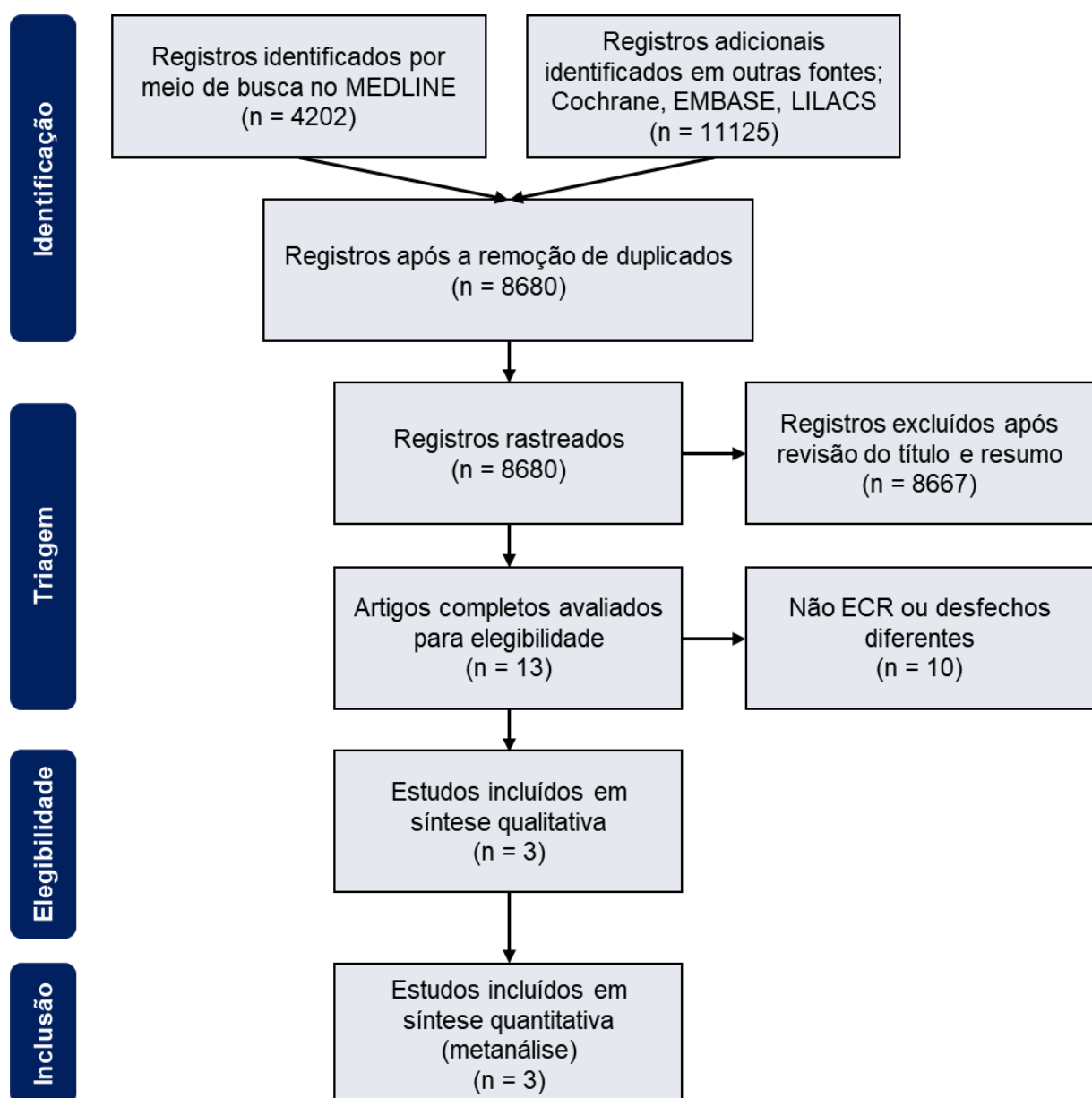
Em ambas as variáveis dicotômicas e contínuas, o efeito fixo foi usado quando a heterogeneidade foi < 50% e o efeito randômico quando > 50%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A heterogeneidade foi calculada pelo teste de Higgins (I^2), variando de 0% a 100%. Valores de I^2 superiores a 50% foram considerados como heterogeneidade substancial^{38,39}.

Devido ao baixo número de ensaios clínicos identificados e à baixa heterogeneidade entre eles, os gráficos de funil não foram úteis para avaliar a presença de viés de publicação. Portanto, não foi necessário usá-los.

4.8 RESULTADOS DA PESQUISA DE LITERATURA E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A estratégia de busca inicial identificou 15.327 registros. Após a remoção de artigos duplicados, avaliação dos títulos e resumos e uma leitura completa de 13 estudos, três estudos foram selecionados^{33,35,36}. A Figura 2 mostra o processo de seleção.

Figura 2 - Diagrama de fluxo mostrando o processo de seleção de estudos para metanálise



Os estudos selecionados compararam a terapia endoscópica com os procedimentos cirúrgicos para o manejo da pancreatite crônica, com algumas variações em relação à técnica realizada, características dos pacientes e tempo de seguimento. Três ECRs^{33,35,36} avaliaram um total de 199 pacientes, com 99 no grupo de intervenção (endoscopia) e 100 no grupo de comparação (cirurgia). Um dos ECRs³⁵ incluiu pacientes que aceitaram e que não aceitaram a randomização e, para manter a qualidade da evidência, apenas dados de pacientes randomizados foram extraídos para análise. Outros autores avaliaram a mesma população em duas publicações diferentes, uma com seguimento de 2 anos³⁴ e a outra 5 anos após o término da primeira avaliação³⁶. Foram extraídos os dados de ambas as publicações, sendo consideradas como um único estudo (Quadro 1).

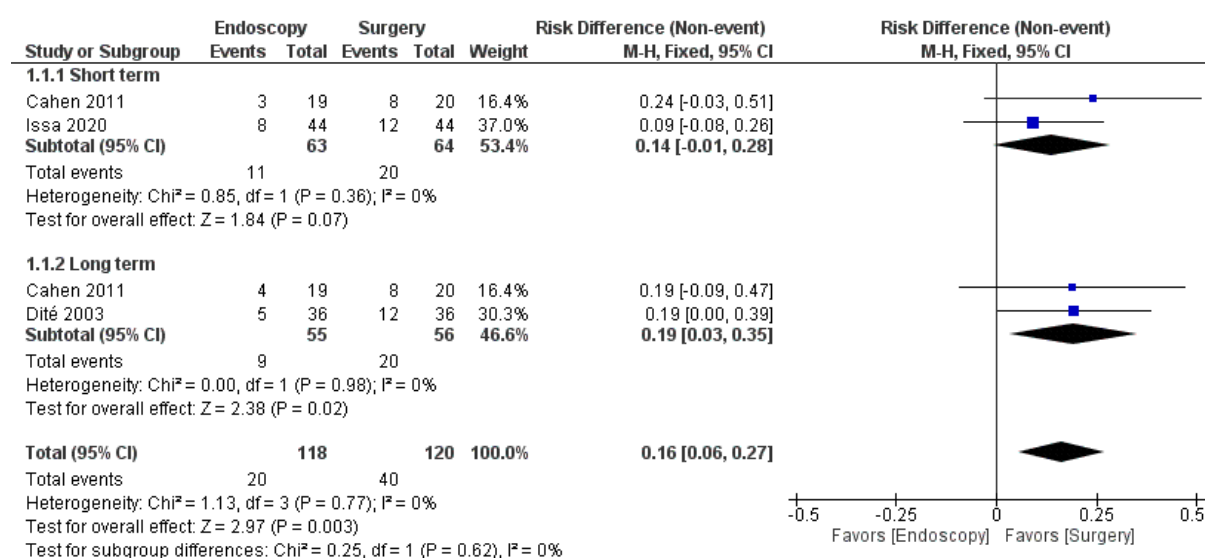
5 RESULTADOS

5.1 ALÍVIO DA DOR

5.1.1 Alívio completo da dor

Após a análise do subgrupo, dois ECRs^{35,36}, com um total de 111 pacientes (55 no grupo de endoscopia e 56 no grupo de cirurgia), mostraram uma diferença significativa no alívio da dor a longo prazo em favor do grupo de cirurgia (RD 0,19; IC95% 0,03, 0,35; $p = 0,02$; $I^2 = 0\%$). A evidência foi considerada de alta qualidade (Tabela 1). Não foi observada diferença significativa em curto prazo (RD 0,14; IC95% -0,01; 0,28; $p = 0,07$; $I^2 = 0\%$) (Gráfico 1). A evidência foi considerada de alta qualidade (Tabela 1).

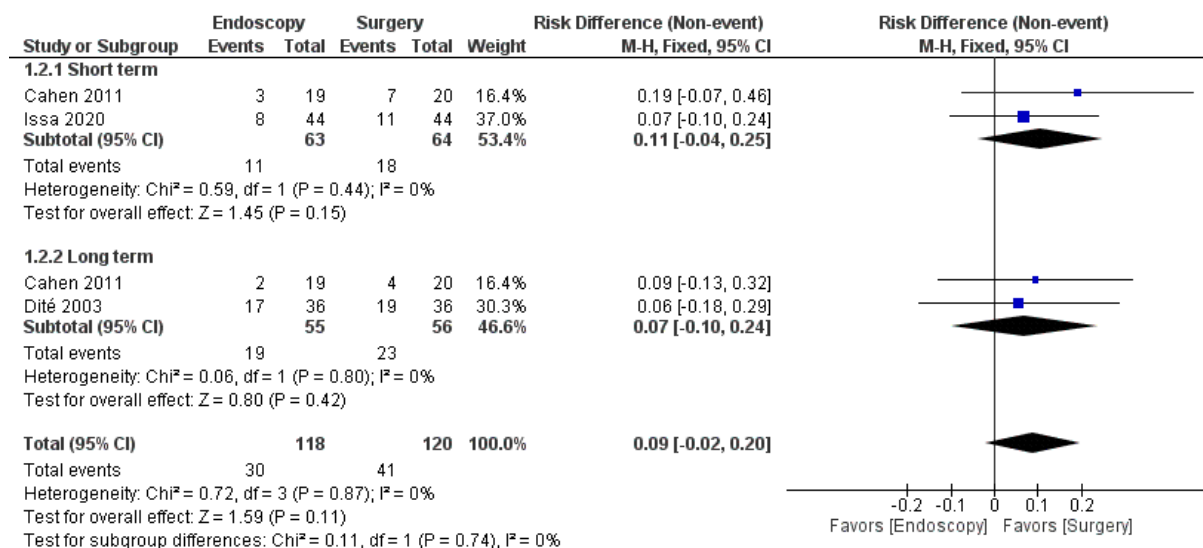
Gráfico 1 - Forest plot de alívio completo da dor



5.1.2 Alívio parcial da dor

Nenhuma diferença estatística foi observada na análise de subgrupos. Dois ECRs^{33,34} avaliaram o alívio parcial da dor em curto prazo, com um total de 127 pacientes (63 no grupo de endoscopia e 64 no grupo de cirurgia) (RD 0,11; IC95% - 0,04, 0,25; $p = 0,15$; $I^2 = 0\%$) (Gráfico 2). A evidência foi considerada de moderada qualidade (Tabela 1). Dois ECRs^{35,36} avaliaram o alívio parcial da dor em longo prazo em 111 pacientes (55 no grupo de endoscopia e 56 no grupo de cirurgia) (RD 0,07; IC95% -0,10, 0,24; $p = 0,42$; $I^2 = 0\%$) (Gráfico 2). A evidência foi considerada de baixa qualidade (Tabela 1).

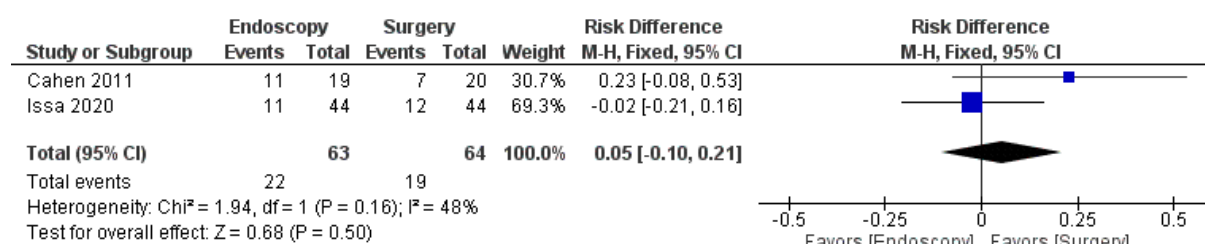
Gráfico 2 - Forest plot de alívio parcial da dor



5.2 COMPLICAÇÕES

Dois ECRs^{33,34}, com um total de 127 pacientes (63 no grupo endoscopia e 64 no grupo cirurgia), foram comparados em relação às complicações pós-procedimento em curto prazo, sem diferença significativa entre eles (RD 0,05; IC95% -0,10, 0,21; $p = 0,50$; $I^2 = 48\%$) (Gráfico 3). A evidência foi considerada de baixa qualidade (Tabela 1).

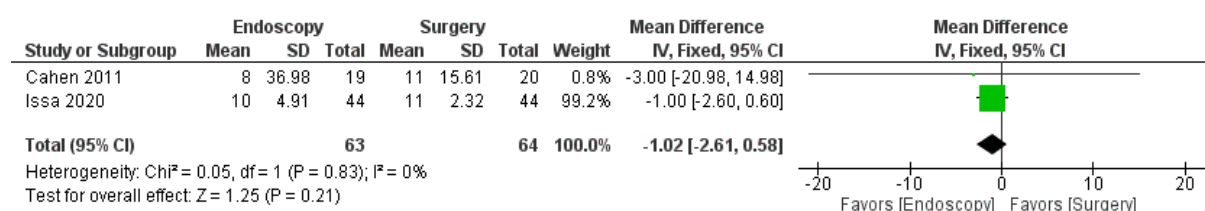
Gráfico 3 - Forest plot de complicações



5.3 DIAS DE HOSPITALIZAÇÃO

Dois ECRs^{33,34}, com um total de 127 pacientes (63 no grupo endoscopia e 64 no grupo cirurgia), foram comparados em relação aos dias de internação em curto prazo, sem diferença significativa entre eles (MD -1,02; IC95% -2,61, 0,58; $p = 0,21$; $I^2 = 0\%$) (Gráfico 4). A evidência foi considerada de alta qualidade (Tabela 1).

Gráfico 4 - Forest plot de dias de hospitalização



6 DISCUSSÃO

A terapia endoscópica, associada ou não à LEOC, e as intervenções cirúrgicas são opções amplamente utilizadas para o tratamento de pacientes com dor por PC. Ambos os tratamentos se concentram no alívio da pressão intraductal pancreática, sem levar em conta outros possíveis mecanismos que poderiam ser responsáveis por esse sintoma⁸, ou que poderiam explicar o número de pacientes que não alcançam o alívio completo ou parcial da dor em ambos os tipos de terapias.

Outras metanálises, publicadas antes deste estudo, avaliaram estudos comparativos entre cirurgia e endoscopia. Uma delas⁴⁰ avaliou o alívio da dor em subgrupos de médio e longo prazo, mostrando uma diferença significativa em ambos, a favor do grupo de intervenção cirúrgica. No entanto, usaram a mesma população de um dos estudos randomizados para a análise de ambos os subgrupos³⁵. Além disso, o tempo de acompanhamento dos resultados mostra uma diferença muito grande (2 em comparação com 5 anos). A outra metanálise⁴¹ mostrou uma diferença significativa no alívio completo da dor em longo prazo em favor da cirurgia. Porém, incluiu pacientes randomizados e não randomizados de um de seus estudos³⁵, o que diminui a qualidade da evidência.

Após a publicação desta metanálise, foram encontradas duas novas publicações com resultados semelhantes^{42,43}, avaliando também a qualidade de vida e o desenvolvimento de insuficiência endócrina e exócrina. Considerando que a qualidade de vida está diretamente relacionada com o alívio da dor, e a abordagem do desenvolvimento de insuficiência pancreática, nos estudos incluídos na análise, tem variabilidade na sua apresentação, esses desfechos não foram abordados no neste estudo.

Na presente metanálise, estudos randomizados mostraram que as intervenções cirúrgicas tiveram melhores resultados do que a endoscopia, com uma diferença significativa em relação ao alívio completo da dor, quando seus resultados em longo prazo foram comparados. Não foi encontrada diferença estatística no curto prazo, o que é parcialmente consistente com as metanálises mencionadas anteriormente^{40,41}. Isso pode ser devido, principalmente, às recorrências de dor em longo prazo, observadas em parte dos casos submetidos à terapia endoscópica. A diferença da terapia endoscópica, na cirurgia há uma alteração anatômica permanente, que permite a descompressão da glândula por meio de uma ampla anastomose com uma alça intestinal, o que reduz significativamente a probabilidade de estenoses recorrentes ou impactação de cálculos.

Embora não tenha sido o motivo da análise do presente estudo, um ensaio clínico relata taxas semelhantes de alívio da dor, quando uma desobstrução completa do DPP foi obtida por meio de terapia endoscópica, com ou sem a aplicação de LEOC³³. Assim, acredita-se que as intervenções endoscópicas possam ser consideradas em primeira instância em casos selecionados (aqueles que têm a possibilidade de alcançar a eliminação ou alívio da obstrução), uma vez que uma cirurgia de descompressão não representaria um benefício adicional para este sintoma, se a dor não melhorar após a terapia endoscópica. A cirurgia poderia então ser realizada quando houver recorrência de uma estenose ou pancreatolitíase, ou no caso de falha do tratamento endoscópico. Encontrou-se esta abordagem a ser recomendada também em diferentes diretrizes^{10,11,15}, entre essas, a Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal, que recomenda a terapia endoscópica e LEOC como a primeira opção de tratamento em obstruções ao nível da cabeça ou corpo de pâncreas, seguido por uma reavaliação da resposta 6 a 8 semanas depois.

Em relação às complicações, não foi encontrada diferença estatística em curto prazo. Como apenas um estudo randomizado relatou dados de longo prazo, essa comparação não foi possível³⁶. Embora as intervenções cirúrgicas sejam mais invasivas e mais complicações sejam esperadas (infecção da ferida, deiscência ou fístulas), geralmente a abordagem é feita em um único procedimento. Por outro lado, a terapia endoscópica requer várias sessões, levando a uma maior chance de complicações (colecistite, sangramento ou colangite) ou exacerbações de pancreatite. Apenas um dos estudos relata morte precoce, quatro dias após a LEOC, causada por úlcera duodenal perfurada em paciente em uso de anti-inflamatórios não esteroidais³⁴.

Não houve diferença estatística na média de dias de internação em curto prazo, e não foi possível metanalisar esse resultado em longo prazo. Embora as terapias endoscópicas sejam procedimentos ambulatoriais, em alguns casos, as internações foram relacionadas a complicações pós-procedimento. Também é necessário citar que um dos estudos³³ relatou, no braço da endoscopia, além de internações secundárias a complicações endoscópicas, internações para procedimentos cirúrgicos que eram realizados em caso de falha do tratamento.

Este estudo tem algumas limitações, como o baixo número de ensaios clínicos identificados, as diferenças em termos de tempo de acompanhamento e nas características dos pacientes, diferentes escalas de medição de dor utilizadas e

intervalo de tempo para avaliá-las, e os tipos de tratamentos realizados entre os estudos (Figura 1). Existe também uma ampla diferença na data das publicações, tempo em que houve um avanço nas terapêuticas oferecidas. Um estudo excluiu pacientes com aumento do volume da cabeça do pâncreas³⁶. Também existiram diferenças em relação ao tipo de litotripsia. Em um estudo a LEOC não foi oferecida em nenhum caso de litíase no ducto pancreático principal e, em vez disso, foi realizada litotripsia mecânica³⁵. A litotripsia extracorpórea por ondas de choque pode ser realizada de forma ambulatorial. Além de aliviar a obstrução por cálculos, sua repercussão na dor pode estar relacionada a alterações na nocicepção por meio de alguns efeitos nos nervos intrapancreáticos³.

As intervenções cirúrgicas (principalmente as técnicas de ressecção) continuam a ser superiores à CPRE, mesmo quando associada à LEOC, no entanto, a PC é uma doença complexa, multifatorial e de difícil tratamento, com respostas diferentes a cada tipo de intervenção. Além disso, destacam-se evidências de alta qualidade em três ensaios clínicos randomizados^{33,35,36}, que individualmente, apresentam populações homogêneas entre seus grupos comparados.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, no tratamento da pancreatite crônica, as intervenções cirúrgicas mostraram benefícios superiores às terapias endoscópicas em termos de alívio completo da dor em longo prazo.

O número de complicações e tempo de internação em ambos os grupos foram semelhantes.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM; members of the guideline committee. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):1447-95.
2. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-607.
3. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1282-1291.e3.
4. Shanbhogue KP, Pourvaziri A, Jeyaraj SK, Kambadakone A. Endoscopic and surgical treatment options for chronic pancreatitis: an imaging perspective. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 May;45(5):1397-409.
5. Nguyen-Tang T, Dumonceau JM. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):281-98.
6. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D; Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720-31.
7. Udd M, Kylänpää L, Kokkola A. The Role of Endoscopic and Surgical Treatment in Chronic Pancreatitis. *Scand J Surg*. 2020;109(1):69-78.
8. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, Arendt-Nielsen L, Besselink MG, Boermeester MA, Bouwense S, Bruno M, Freeman M, Gress TM, van Hooft JE, Morlion B, Olesen SS, van Santvoort H, Singh V, Windsor J. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019;68(8):1343-51.
9. Proença IM, Dos Santos MEL, de Moura DTH, Ribeiro IB, Matuguma SE, Cheng S, McCarty TR, do Monte Junior ES, Sakai P, de Moura EGH. Role of pancreatography in the endoscopic management of encapsulated pancreatic collections - review and new proposed classification. *World J Gastroenterol*. 2020;26(45):7104-117.
10. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, Aithal GP, Anderloni A, Bruno M, Cantú P, Devière J, Domínguez-Muñoz JE, Lekkerkerker S, Poley JW, Ramchandani M, Reddy N, van Hooft JE. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019;51(2):179-93.

11. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99.
12. Hafezi-Nejad N, Singh VK, Johnson SI, Makary MA, Hirose K, Fishman EK, Zaheer A. Surgical approaches to chronic pancreatitis: indications and imaging findings. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(10):1980-96.
13. Rustgi AK. A historical perspective on clinical advances in pancreatic diseases. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1249-51.
14. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1946;6:239.
15. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterology.* 2020;115(3):322-39.
16. Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(6):641-2.
17. Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology.* 1985;89(3):683-5.
18. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut.* 1984;25(7):756-9.
19. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):141-5.
20. Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, Rueff B, Bernades P. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1995 Apr;10(3):231-8.
21. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, Castagnini A, Di Francesco V, Frulloni L, Bovo P, Vaona B, Angelini G, Vantini I, Cavallini G, Pederzoli P. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci.* 1999;44(7):1303-11.
22. Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(6):e00027.

23. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42(2):101-19.
24. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut.* 2008;57(11):1616-27.
25. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH, Scheiman JM, Wamsteker EJ, Chey WD, Korneffel ML, Weinman BM, Slivka A, Sherman S, Hawes RH, Brand RE, Burton FR, Lewis MD, Gardner TB, Gelrud A, DiSario J, Baillie J, Banks PA, Whitcomb DC, Anderson MA; NAPS2 Consortium. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2011;60(1):77-84.
26. Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, Frøkjær JB, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials. *Pancreatology.* 2014;14(6):497-502.
27. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(2):117-22.
28. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1251-61.
29. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136(1):149-159.e2.
30. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA.* 1995;274(23):1870-3.
31. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1107-16.
32. Olesen SS, Bouwense SAW, Wildermuth OHG, Van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;141(2):536-43.
33. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, Bollen TL, Busch OR, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Dullemen HM, van Eijck CH, van Goor H, Hadithi M, Haveman JW, Keulemans Y, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Rauws EA, Tan AC, Thijs W, Timmer R, Witteman BJ, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, Dijkgraaf MG, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(3):237-47.

34. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007;356(7):676-84.
35. Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003;35(7):553-8.
36. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1690-5.
37. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
38. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
39. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3, 2022*. 2022.
40. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD007884.
41. Jawad ZAR, Kyriakides C, Pai M, Wadsworth C, Westaby D, Vlavianos P, Jiao LR. Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2017;40(3):179-85.
42. Boregowda U, Echavarria J, Umapathy C, Rosenkranz L, Sayana H, Patel S, Saligram S. Endoscopy versus early surgery for the management of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2022 Dec;36(12):8753-8763.
43. Hughes DL, Hughes I, Silva MA. A meta-analysis of the long-term outcomes following surgery or endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2022 Sep;407(6):2233-2245.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação da Comissão Ético-Científica



COMISSÃO ÉTICO-CIENTÍFICA Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

COMUNICADO

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, informa que de acordo com e-mail enviado pelo Coordenador da CAPPesq em 04 de fevereiro de 2020, sobre **Resolução do CNS nº 466/2012**, cabe à CAPPesq e ao CEP analisar projetos de pesquisa envolvendo seres humanos individual ou coletivamente de forma indireta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou material biológico.

Sendo assim para pesquisas biomédicas que sejam realizadas exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica (conforme consta na Resolução CNS nº 510 de 2016), isto é, não irão envolver um participante de pesquisa, também não serão analisados pelo Sistema CEP/CONEP.

Att.
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/CNS/MS
Tel.: (61) 3315-5877

**COMISSÃO ÉTICO-CIENTÍFICA****Departamento de Gastroenterologia da FMUSP****APROVAÇÃO**

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no dia 18/08/2020, APROVOU o Protocolo de Pesquisa intitulado: PANCREATITE CRÔNICA. TERAPIA ENDOSCÓPICA VS CIRÚRGICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à C.E.C., 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: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Dr. Pastor Joaquín Ortiz Mendieta

São Paulo, 18 de agosto de 2020.

**Dr. Andre Luis Montagnini
Presidente da Comissão Ético-Científica
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP**

Anexo B - Sintaxe da estratégia de pesquisa

Medline (Pubmed), Cochrane Central e EMBASE, a pesquisa foi realizada usando os seguintes termos:

(Pancreatitis, Chronic OR Pancreatitis OR Pancreatitides OR Pancreatic parenchymal edema OR Chronic pancreatitis) AND (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP OR Endoscopy OR endoscopic OR Endoscopies) AND (Pain OR Pains).
Busca em LILACS: (Pancreatite Crônica OR Pancreatitis, Chronic OR Pancreatitis Crónica) AND (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP OR Endoscopy OR endoscopic OR Endoscopies).


Anexo C - Publicação do estudo na revista *Surgical Endoscopy*

Surgical Endoscopy
<https://doi.org/10.1007/s00464-021-08515-w>



REVIEW ARTICLE

**Pain relief in chronic pancreatitis: endoscopic or surgical treatment?
a systematic review with meta-analysis**

Pastor Joaquín Ortiz Mendieta¹ · Vitor Massaro Takamatsu Sagae¹ · Igor Braga Ribeiro¹  ·
Diogo Turiani Hourneaux de Moura¹ · Maria Vitória Cury Vieira Scatimburgo¹ · Bruno Salomao Hirsch¹ ·
Rodrigo Silva de Paula Rocha¹ · Thiago Arantes de Carvalho Visconti¹ · Sergio A. Sánchez-Luna^{2,3} ·
Wanderley Marques Bernardo¹ · Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura¹

Received: 6 December 2020 / Accepted: 17 April 2021
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021