

**LARA MEIRELES DE AZEREDO COUTINHO MACHADO**

**Comparar os resultados da CPRE com  
papilotomia descompressiva precoce no  
tratamento inicial da pancreatite aguda biliar com  
o tratamento conservador**

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

Programa em Ciências de Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães  
Hourneaux de Moura

**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

Machado, Lara Meireles de Azerêdo Coutinho  
Comparar os resultados da CPRE com papilotomia  
descompressiva precoce no tratamento inicial da  
pancreatite aguda biliar com o tratamento  
conservador / Lara Meireles de Azerêdo Coutinho  
Machado. -- São Paulo, 2020.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Endoscopia 2.Sistema digestivo  
3.Pancreatite 4.Colangiopancreatografia retrógrada  
endoscópica 5.Metanálise 6.Randomizado

USP/FM/DBD-286/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Regozijai-vos sempre.  
Orai sem cessar.  
Em tudo dai graças, pois esta é a  
vontade de Cristo para convosco.*

*1 Tessalonicenses 5: 16-18*

## DEDICATÓRIA

*Aos meus queridos e amados pais, Marize e Ibsen, que abdicaram de muitas coisas para me conceder a melhor educação possível, me dando todo o amor, incentivo e apoio neste caminho.*

*Ao meu amado esposo Alberto, que, com todo o amor, me apoia diariamente me incentivando a crescer.*

*Aos meus queridos irmãos Mayse, Luciana e Ibsen Filho, que tornam os meus dias melhores e mais leves.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Ivan Ceconelo, Luiz Augusto de Carneiro D'Albuquerque e Flair Carrilho, que são o esteio deste importante Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, meu orientador e chefe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo enorme incentivo para realização dessa dissertação e pela competência, dedicação e comprometimento ao ensino no Serviço de Endoscopia.

Ao Prof. Dr. André Luis Montagnini, Dr. Lucio Giovanni Battista Rossini e Dr. André de Moricz, membros da banca de qualificação desta dissertação, pelas contribuições neste trabalho científico.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, por ser um exemplo e inspiração para todos nós médicos, especialmente na área da endoscopia.

Ao Prof. Dr. Wanderlei Marques Bernardo, pelas aulas e ensino que tornaram possíveis a realização desta dissertação.

Aos meus pais por serem exemplos de amor e dedicação na família e no trabalho.

Aos meus irmãos, por me apoiarem nesta trajetória.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestres incomparáveis que tanto me ensinaram.

Aos meus colegas de residência, que me apoiaram nessa jornada.

A toda equipe de enfermagem, secretaria e limpeza do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda ajuda e alegria com que trabalhavam diariamente.

À Maria Helena Vargas, pela disponibilidade, cuidado e carinho na formatação desta dissertação.

À Vilma Libério, secretária da Pós-Graduação do Programa de Ciências em Gastroenterologia, pela disponibilidade e ajuda nessa jornada.

Aos meus mestres e amigos do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo/IAMSPE, que tanto me ensinaram e me ajudaram na minha trajetória na residência em Cirurgia Geral.

Esta dissertação 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	10
3 MÉTODOS .....	12
3.1 Protocolo e Registro .....	13
3.2 Formulação da Questão .....	13
3.3 Critérios de Elegibilidade .....	14
3.4 Bases de Dados .....	15
3.5 Busca .....	15
3.6 Seleção dos Estudos .....	16
3.7 Risco de Viés nos Estudos .....	19
3.8 Análise dos Dados .....	22
3.9 Desfechos .....	24
4 RESULTADOS .....	25
4.1 Seleção dos Estudos .....	26
4.2 Característica dos Estudos .....	27
4.3 Resultados Individuais dos Estudos .....	30
4.4 Análise dos Estudos por Subgrupo .....	36
4.4.1 Subgrupo de pacientes com pancreatite aguda leve/moderada .....	36
4.4.2 Subgrupo de pacientes com PAB grave .....	37
4.4.3 Mortalidade no subgrupo de pacientes com PAB grave .....	39
5 DISCUSSÃO .....	40
5.1 Limitações .....	49
6 CONCLUSÕES .....	50
7 ANEXOS .....	52
8 REFERÊNCIAS .....	55



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGA	- <i>American Gastroenterological Association</i>
AIT	- Análise por intenção de tratamento
ASGE	- <i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>
BII	- Billroth II
CIVD	- Coagulação intravascular disseminada
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DR	- Diferença de risco
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
PAB	- Pancreatite aguda biliar
PAC	- Pacientes
PCR	- Proteína C reativa
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RD	- <i>Risk difference</i>
RevMan5.4	- <i>Software Review Manager</i>
TAX	- Temperatura axilar
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Característica de estudos em terapêutica.....	17
Quadro 2 - Vieses em estudos de terapêutica .....	20
Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão .....	29

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.....	27
Figura 2 - Pacientes incluídos .....	28

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Forest Plot</i> - Necrose pancreática (número de eventos).....	30
Gráfico 2 - <i>Forest Plot</i> - Pseudocisto Pancreático (número de eventos) .....	31
Gráfico 3 - <i>Forest Plot</i> - Abscesso Pancreático (número de eventos).....	31
Gráfico 4 - <i>Forest Plot</i> - Falência Respiratória (número de eventos).....	32
Gráfico 5 - <i>Forest Plot</i> - Falência Renal (número de eventos) .....	33
Gráfico 6 - <i>Forest Plot</i> - Falência Cardíaca (número de eventos) .....	34
Gráfico 7 - <i>Forest Plot</i> - CIVD (número de eventos).....	34
Gráfico 8 - <i>Forest Plot</i> - Evolução para colangite (número de eventos) ....	35
Gráfico 9 - <i>Forest Plot</i> - Morte (número de eventos) .....	35
Gráfico 10 - <i>Forest Plot</i> - Complicação no subgrupo de paciente com PAB leve/moderada (número de eventos).....	37
Gráfico 11 - <i>Forest Plot</i> - Complicação no subgrupo de paciente com PAB grave (número de eventos).....	38
Gráfico 12 - <i>Forest Plot</i> - Complicação no subgrupo de paciente com PAB grave após análise de sensibilidade (número de eventos).....	38
Gráfico 13 - <i>Forest Plot</i> - Mortalidade no subgrupo de paciente com PAB grave (número de eventos).....	39

## RESUMO

Machado LMAC. *Comparar os resultados da CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento inicial da pancreatite aguda biliar com o tratamento conservador* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

**Introdução:** A principal causa de pancreatite aguda é a migração de cálculos presentes na vesícula através da via biliar. Como estes cálculos biliares são responsáveis por iniciar e agravar o quadro de pancreatite aguda, a descompressão da via biliar precoce - alcançada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) poderia melhorar o curso da doença, no entanto, este tratamento se associa com complicações que poderiam aumentar a morbimortalidade. **Objetivo:** Comparar os resultados da CPRE com papilotomia descompressiva no tratamento precoce da pancreatite aguda biliar em comparação aos do tratamento conservador. **Método:** Revisão sistemática no Medline via PubMed, Lilacs, Embase, Central Cochrane, na busca de ensaios clínicos controlados randomizados comparando a descompressão biliar endoscópica (CPRE) precoce com o tratamento conservador, na abordagem inicial da pancreatite aguda biliar. Os desfechos avaliados foram: complicações locais (necrose pancreática, abscesso pancreático e pseudocisto pancreático), complicações sistêmicas (falência respiratória, falência renal, choque cardiogênico e coagulação intravascular disseminada), evolução para colangite e morte. Para a análise foi utilizado a diferença de risco (DR) e a média com desvio padrão como medidas de expressão na metanálise. **Resultados:** Foram analisados 10 ensaios clínicos randomizados envolvendo 1126 pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos para os desfechos de complicações locais ou sistêmicas, evolução para colangite e morte. A CPRE com papilotomia descompressiva mostrou benefícios nos pacientes com pancreatite aguda biliar (PAB) grave em termos de complicações (DR: -

0,07 e IC 95 %: -0,14; -0,01) e mortalidade (DR: -0,04 e IC 95 %: -0,08; -0,00).

**Conclusão:** CPRE com papilotomia descompressiva precoce em pacientes com PAB grave não traz benefícios em comparação com o tratamento conservador em relação a complicações locais e sistêmicas, evolução para colangite aguda e mortalidade. A CPRE trouxe benefícios apenas no grupo de paciente com PAB grave (complicações e mortalidade).

Descritores: Endoscopia; Sistema digestivo; Pancreatite; Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; Metanálise, Randomizado.

## ABSTRACT

Machado LMAC. *Compare the results of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) with decompressive papillotomy in the initial treatment of acute biliary pancreatitis with conservative treatment* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

**Background:** The main cause of acute pancreatitis is the migration of stones present in the gallbladder through the bile duct. As these gallstones are responsible for initiating and worsening acute pancreatitis, early decompression of biliary tract - achieved by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with papillotomy could improve the course of the disease, however, this treatment is associated with complications that could increase the morbimortality. **Objectives:** To compare the results of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) with papillotomy in the initial treatment of acute biliary pancreatitis with that of conservative treatment. **Methods:** Systematic review via databases: Medline (PubMed); Lilacs; Embase; and Cochrane Central in search of randomized controlled clinical trials comparing early endoscopic biliary decompression (ERCP) with conservative treatment, in the initial approach to acute biliary pancreatitis. Outcomes were: local (pancreatic necrosis, pancreatic abscess and pancreatic pseudocyst) and systemic (respiratory failure, renal failure, cardiogenic shock and disseminated intravascular coagulation) complications; progression to acute cholangitis and death. For the meta-analysis, we used risk difference (RD) and mean with standard deviation as measures of variability. **Results:** 10 randomized clinical trials involving 1126 patients were analyzed. There was no statistical difference between groups for the outcomes of local or systemic complications, progression to cholangitis and death. ERCP with decompression papillotomy showed benefits in patients with severe acute biliary pancreatitis (PAB) in terms of complications

(RD -0.07 and CI 95%: -0.14; -0.01) and mortality (RD: -0.04 and CI 95: -0.08; -0.00). **Conclusions:** ERCP with early decompressive papilotomy in patients with acute biliary pancreatitis is not beneficial compared with conservatite treatment in relation to local and systemic complications, progression to acute cholangitis and mortality. ERCP was beneficial only in the group of patients with severe acute biliary pancreatitis (in terms of complications and mortality).

Descriptors: Endoscopy; Digestive system; Pancreatitis; Cholangiopancreatography, Endoscopic retrograde; Meta-Analysis; Randomized controlled trial



# **1 INTRODUÇÃO**

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória que envolve tanto o parênquima pancreático como os tecidos peripancreáticos. Em algumas vezes, em função da gravidade, outros sistemas orgânicos distantes como renal, pulmonar e cardíaco, podem ser acometidos. A incidência da pancreatite aguda varia de 5,4 a 79,8/100.000 habitantes, a depender da região e da população estudada<sup>1</sup>.

O pâncreas é dividido em três partes: cabeça (proximal), corpo e cauda (distal) e apresenta o canal de Winsurg, que é um ducto excretório e conecta-se ao duodeno através da ampola de Vater, onde se junta ao ducto biliar. Este órgão é uma glândula retroperitoneal, sendo composto por uma parte endócrina, representada pelas ilhotas de Langerhans, e outra parte exócrina, que corresponde a mais de 95% da massa pancreática, formado por células exócrinas, agrupadas em lóbulos (ácinos). O ácinos estão conectados aos ductos pancreáticos, formando uma espécie de rede. As células acinares são responsáveis pela liberação de enzimas digestivas as quais são secretadas nos ductos pancreáticos e transportadas até o duodeno, onde são ativadas<sup>2</sup>.

A principal causa de pancreatite aguda é quando ocorre a migração de cálculos, presentes na vesícula, através da via biliar. Esta migração de cálculos para a via biliar principal pode causar obstrução temporária da papila duodenal maior e este fator é responsável tanto por iniciar o quadro

de pancreatite aguda como agravar sua evolução<sup>3</sup>. Esta migração e obstrução temporária da papila duodenal pode afetar o ducto pancreático principal, aumentando a pressão intraductal pancreática com consequente dificuldade de drenagem e refluxo de secreções pancreáticas. Neste processo, o tripsinogênio, produzido pelas células acinares do pâncreas, é ativado de forma inadequada, provocando autodigestão pancreática. A resposta inflamatória é assim desencadeada e culmina na liberação de citocinas na circulação sistêmica, o que leva ao aumento da permeabilidade capilar, toxicidade celular direta e necrose pancreática. Os fenômenos de hipoxemia e insuficiência circulatória são fontes da falência dos órgãos<sup>4</sup>.

A primeira evidência do papel da obstrução do cálculo biliar na gênese da pancreatite biliar (PAB) foi apresentada em 1901, quando Opie relatou ter encontrado um cálculo biliar impactado na ampola de Vater em um paciente que estava morrendo de pancreatite aguda<sup>5</sup>. Já em 1974, Acosta et al.<sup>3</sup>, afirmaram que, na pancreatite aguda biliar, a maioria dos cálculos biliares migram rapidamente da via biliar principal, passam da papila duodenal podendo causar edema, processo inflamatório e podem ser encontrados nas fezes. Neoptolemos et al.<sup>6</sup>, mostraram que a incidência de cálculos no ducto biliar comum no momento de uma cirurgia de urgência (dentro de 72 horas após a internação) era cerca de 63% a 78% dos casos. Em contraste, a proporção de pacientes encontrados com coledocolitíase após esse período, era consideravelmente menor, variando de 3% a 33%. Corroborando assim com Acosta et al.<sup>3</sup>, que concluíram que a impactação de cálculos na ampola de Vater é geralmente transitória, ao invés de um fenômeno persistente.

Os fatores de risco para PA biliar incluem: sexo feminino, idade > 70 anos e cálculos biliares medindo menos de 5 mm<sup>4</sup>. O sexo masculino é um fator de risco para formas complicadas e morte<sup>4</sup>.

Nos pacientes que desenvolvem pancreatite aguda biliar, cerca de 80% apresentam uma forma leve e autolimitada na evolução da doença, ou seja, o quadro inflamatório regride em poucos dias com recuperação total da função pancreática. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver a forma grave que se associa a falência orgânica múltipla<sup>1</sup>. Esta forma de apresentação grave deve ser considerada como uma doença multissistêmica, caracterizada por uma síndrome de resposta inflamatória, com disfunção de múltiplos órgãos. Geralmente, desenvolve-se dentro de alguns dias após o início dos sintomas e resulta em mortalidade de aproximadamente 20%<sup>7</sup>.

Os objetivos, do uso de ferramentas para estratificação de risco dos pacientes na pancreatite aguda biliar, são de identificar aqueles que correm o risco de desenvolver a forma grave, incluindo a falência orgânica persistente, necrose pancreática e morte. A premissa subjacente se justifica no fato de que prevendo a gravidade da PAB dentro de 48 a 72 horas de apresentação permite que o paciente seja selecionado para um nível adequado de cuidados, de acordo com a gravidade, para diminuir a morbidade e mortalidade associada com pancreatite<sup>8</sup>.

Historicamente, devido à dificuldade de se obter um prognóstico preciso da pancreatite aguda por parâmetros clínicos e laboratoriais, várias classificações ou escalas de gravidade vindo sendo utilizadas:

- Critérios de Ranson: Consistem em 11 parâmetros clínicos e laboratoriais, cinco dos quais são avaliados na admissão e os restantes durante as primeiras 48 horas. A presença de três ou mais desses critérios nas 48 horas da admissão, classifica a pancreatite como grave<sup>9</sup>.
- Apache II: É ainda um dos meios mais utilizados para estratificação de gravidade e risco de mortalidade da pancreatite aguda. Utiliza 12 parâmetros de avaliação, além de pontuação extra, baseada na idade e na presença de doenças crônicas. Ele possui as vantagens de poder ser calculado dentro das primeiras 24 horas da admissão do paciente no hospital e de poder ser realizado diariamente na avaliação da evolução do paciente, apesar da grande quantidade de itens que devem ser avaliados<sup>9</sup>.
- Osborne: Descrito como um sistema de classificação do fator prognóstico no qual o fator etário é removido e os níveis séricos de transaminases são considerados de significância prognóstica somente se forem maiores que 200 u/L dentro de 48 horas após a admissão<sup>10</sup>.
- Critérios de Glasgow (1984): São baseados no escore de Ranson, tendo sido proposto pela primeira vez por Imrie, em 1984, e faz o encadeamento entre marcadores clínicos, laboratoriais e radiológicos específicos da PA, com a gravidade do quadro e seu resultado esperado. Pode ser calculado a qualquer momento dentro das primeiras 48 horas de internação e mede apenas oito

parâmetros. Na presença de três ou mais critérios às 48 horas, a presença de um caso grave de PA é bem provável<sup>9</sup>.

- Critérios de Atlanta (2012): Classificação mais recente e utilizada atualmente. Associa análise clínica e de imagem tomográfica nas fases iniciais e evolução da pancreatite aguda<sup>11</sup>.

Desta forma, atualmente a pancreatite aguda é classificada conforme os novos critérios de Atlanta, definidos em 2012. A classificação é importante pois permite identificar, desde o início do atendimento, os pacientes que potencialmente evoluirão para a forma grave, necessitando de tratamento mais intenso<sup>11</sup>. Neste consenso, definiram que a pancreatite aguda poderia ser subdividida em pancreatite edematosa intersticial e necrotizante. A pancreatite edematosa intersticial se caracteriza por apresentar aumento difuso do pâncreas devido a edema inflamatório peripancreático, relativamente homogêneo e que se resolve dentro de uma semana. Já a pancreatite necrotizante manifesta-se mais comumente com necrose envolvendo o parênquima do pâncreas e tecidos peripancreáticos. Pode ser visualizada em tomografia computadorizada, após a primeira semana de doença, como uma área não realçada do parênquima pancreático<sup>11</sup>.

Foram definidos ainda, os seguintes grupos, conforme a gravidade:

- Pancreatite aguda leve.
- Pancreatite aguda moderadamente grave.
- Pancreatite aguda grave.

Os principais parâmetros para identificar os pacientes de cada grupo são:

- Falência orgânica transitória (resolve em menos de 48 horas).
- Falência orgânica persistente.
- Complicações locais:
  - Coleção fluida pancreática.
  - Coleção necrótica pancreática.
- Complicações sistêmicas.

A pancreatite aguda leve é caracterizada pela ausência de falência orgânica e/ou complicações locais e sistêmicas. Pancreatite aguda moderadamente grave é caracterizada pela falência orgânica transitória ou complicações locais ou sistêmicas, na ausência de falência orgânica persistente. Pancreatite aguda 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%)<sup>11</sup>.

Atualmente, o tratamento preconizado é o tratamento conservador.

O controle da dor, vigorosa hidratação venosa, reposição eletrolítica e nutrição oral precoce é o tratamento recomendado<sup>12</sup>. A ressuscitação com fluidos é a intervenção com melhores resultados<sup>12</sup>. A pancreatite aguda moderadamente grave e grave estão associadas ao aumento do sequestro de fluidos, que por sua vez estão associados à hipovolemia e a maiores necessidades de líquidos<sup>13,14</sup>. Nos pacientes com náuseas e vômitos de repetição, alguns iniciam a descompressão nasogástrica para melhor conforto do paciente<sup>15</sup>.

O uso de antibioticoterapia profilática ainda não é consensual, nem em pacientes com pancreatite aguda grave. Alguns estudos randomizados mostraram o benefício do início precoce dos antibióticos, porém um estudo recente, duplo cego, não detectou nenhum benefício em relação à progressão para necrose pancreática infectada<sup>15</sup>. Em geral, os estudos mais recentes não recomendam a antibioticoprofilaxia de largo espectro em pacientes com pancreatite aguda para reduzir a frequência de complicações infecciosas pancreáticas, intervenção cirúrgica e mortalidade em pacientes com pancreatite aguda<sup>13</sup>.

A descompressão da via biliar precoce através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com papilotomia e remoção dos cálculos poderia possibilitar uma melhor evolução da doença<sup>16</sup>. A CPRE, realizada através de canulação endoscópica da papila de Vater, foi descrita pela primeira vez em 1968, mas sua introdução generalizada seguiu o desenvolvimento de novos duodenoscópios<sup>17,18</sup>. Em 1974 foi realizada a primeira papilotomia endoscópica, por Classen e Demling na Alemanha e por Kawaia *et al.* no Japão<sup>19</sup>.

O desenvolvimento de aparelhos e acessórios permitiu à CPRE ampliar e personalizar as indicações do procedimento, bem como reduzir as complicações. No entanto, a cateterização da papila duodenal, que é o passo fundamental para a CPRE, correlaciona-se ainda com algumas complicações inerentes ao procedimento como, a piora da pancreatite, perfuração e sangramento os quais podem aumentar a morbimortalidade destes pacientes com pancreatite aguda biliar<sup>16</sup>.



Na literatura, é consenso que a CPRE com papilotomia descompressiva é indicada, de forma precoce, para pacientes com pancreatite aguda biliar associada à colangite e/ou colestase persistente<sup>20</sup>. No entanto, o papel da CPRE com papilotomia descompressiva precoce e rotineira, no tratamento da pancreatite aguda biliar, ainda é controverso<sup>20</sup>.

Dados da literatura que compararam o uso da CPRE com papilotomia descompressiva precoce versus tratamento clínico conservador, na abordagem inicial da pancreatite aguda biliar, para redução da morbimortalidade, demonstraram resultados divergentes ou inconclusivos, em relação à melhor abordagem no tratamento inicial da pancreatite aguda biliar<sup>20</sup>. A interpretação dos resultados tem sido dificultada devido a:

- Inclusão de populações heterogêneas.
- Período de intervenção avaliado.
- Exclusão de pacientes com obstrução biliopancreática que se beneficiariam com o procedimento<sup>21</sup>.

Na literatura pesquisada ainda não foram encontrados dados concretos que mostrem reais benefícios do uso precoce da CPRE com papilotomia descompressiva no tratamento da pancreatite aguda biliar, desta forma esta metanálise visa avaliar, criticamente, os dados disponíveis na literatura, sobre esta conduta.

## **2 OBJETIVOS**

Avaliar, por meio de uma revisão sistemática com metanálise dos dados da literatura, se o emprego da CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento da pancreatite aguda biliar (leve/moderada e grave) traz mais benefícios ao paciente em comparação ao tratamento conservador, através da análise de redução de:

- Complicações locais e sistêmicas (necrose pancreática, pseudocisto pancreático, abscesso pancreático, falência respiratória, falência renal, falência cardíaca, coagulação intravascular disseminada [CIVD]).
- Colangite.
- Mortalidade.

## **3 MÉTODOS**

### 3.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi conduzida, de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>22</sup>.

A revisão foi registrada na base de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42016047001)<sup>23</sup> e a aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A).

### 3.2 Formulação da Questão

Para a formulação da questão da pesquisa foi usado o acrônimo PICO, onde cada letra representa:

P: população a ser estudada, no caso, os pacientes com PA de causa biliar.

I: intervenção a ser avaliada, neste caso, os pacientes com PAB submetidos a CPRE com papilotomia descompressiva.

C: controle, ou seja, o grupo submetido ao tratamento padrão ouro vigente, que neste caso seria o tratamento conservador para a PAB.

O: desfecho (*outcome*), no qual se avalia a presença de complicações locais e sistêmicas (necrose pancreática, pseudocisto pancreático, abscesso pancreático, falência respiratória, falência renal, falência cardíaca, CIVD), evolução para colangite e mortalidade.

### **3.3 Critérios de Elegibilidade**

a) Ensaio clínico randomizado que compararam os resultados da CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento da pancreatite aguda biliar, em comparação aos resultados do tratamento clínico conservador. Não houve restrição de idioma ou data de publicação.

b) Tipos de participantes: pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de pancreatite aguda biliar.

c) Tipos de intervenção e controle: braço de tratamento com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com papilotomia descompressiva até 72 horas da admissão (intervenção) e braço de tratamento conservador (controle).

d) Critérios de exclusão: estudos que avaliavam pacientes com outras causas de pancreatite; estudos não randomizados e estudos que possuíam apenas o resumo disponível.

Desfechos avaliados: complicações locais e sistêmicas (necrose pancreática, pseudocisto pancreático, abscesso pancreático, falência respiratória, falência renal, falência cardíaca, CIVD), evolução para colangite e mortalidade.

### 3.4 Bases de Dados

A busca foi realizada nas bases de dados Medline via PubMed, Lilacs, Embase, Central Cochrane. Foi também realizada a busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e das revisões sistemáticas anteriores sobre o papel da CPRE no tratamento da pancreatite aguda biliar.

### 3.5 Busca

Os termos usados para realizar a busca no MEDLINE foram colangiopancreatografia retrograda, colangiopancreatografia endoscópica, endoscopia retrograda, colangiopancreatografia retrograda endoscópica, CPRE, combinadas com pancreatite através do operador booleano “AND” ((Retrograde Cholangiopancreatography, Endoscopic OR Cholangiopancreatographies, Endoscopic Retrograde OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Retrograde Cholangiopancreatographies, Endoscopic OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP) AND Pancreatitis). A última busca realizada foi a busca manual, na qual foram revisadas as referências dos artigos selecionados para avaliar se havia mais algum estudo randomizado.

### **3.6 Seleção dos Estudos**

A avaliação da elegibilidade e seleção dos artigos foi realizada de forma independente por dois revisores utilizando a tabela descritiva da característica de estudos em terapêutica (Quadro 1). As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.



### Quadro 1 - Característica de estudos em terapêutica

Estudo	População (N)	Intervenção (N) - CPRE/Tempo entre admissão e CPRE	Comparação (N) - Tratamento conservador	Desfechos	Tempo Seguimento
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Pancreatite aguda biliar - 50	24 PAC / < 72 h	26 PAC	Resultados diagnósticos e a eficácia terapêutica da CPRE	Não cita
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Pancreatite aguda biliar - 121	59 PAC / <72 h	62 PAC	Complicações locais (pseudocisto, ascite, obstrução duodenal) e complicações sistêmicas e morte.	35 dias da admissão
Fölsch <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Pancreatite aguda biliar - 238	126 PAC / <72 h	112 PAC	Mortalidade relacionada a pancreatite e incidência de complicações locais e sistêmicas comparado entre os dois grupos (CPRE e tratamento conservador)	Não cita
Zhou <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Pancreatite aguda biliar - 45	20 PAC / <24 h	25 PAC	Complicações, tempo de hospitalização e custo.	Não cita
Acosta <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Pancreatite aguda biliar - 61	31 PAC / < 48 h	30 PAC	Morbidade e mortalidade durante estadia no hospital e com 30 dias após a alta	Até 30 dias após a alta
Oría <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Pancreatite aguda biliar - 103	51 PAC / < 72 h	52 PAC	Redução dos scores de falência orgânica na primeira semana, limitar a extensão da pancreatite e das lesões peripancreaticas, incidência de complicações locais, morbidade e mortalidade	3 meses
Chen <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Pancreatite aguda biliar - 53	21 PAC / <72 h	32 PAC	Sintomas, sinais vitais, valores laboratoriais, Apache II - pontuações, complicações e mortalidade Sintomas, sinais vitais, valores laboratoriais , Apache II - pontuações, complicações e mortalidade	Não cita

Continua

Estudo	População (N)	Intervenção (N) - CPRE/Tempo entre admissão e CPRE	Comparação (N) - Tratamento conservador	Desfechos	Conclusão
					Tempo Seguimento
Zhou <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Pancreatite aguda biliar - 105	50 PAC / <72 h	55 PAC	Sintomas clínicos, sinais vitais, exame de laboratório, tomografia, quantidade de fatores inflamatórios, complicações, tempo de internação	20 dias após tratamento
Yang <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Pancreatite aguda biliar - 120	60 PAC / <72 h	60 PAC	Mortalidade, complicações, tempo e custo de hospitalização, tempo de alívio da dor, tempo de redução da temperatura	Até a alta do paciente
Schepers <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Pancreatite aguda biliar - 230	117 PAC / <24 h	113 PAC	Desfechos primários: mortalidade e complicações maiores. Desfechos secundários: tempo de internação em terapia intensiva, tempo de internação, readmissões para eventos relacionados à cálculos biliares, qualidade de vida e custos sociais	6 meses

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; PAC: Pacientes.

### **3.7 Risco de Viés nos Estudos**

Os estudos foram classificados pela qualidade metodológica de acordo com a tabela descritiva dos vieses em estudos de terapêutica (Quadro 2), a qual considera: a questão a ser pesquisada, a forma de randomização e alocação, o cegamento, as perdas, os fatores prognósticos, os desfechos e a análise por intenção de tratamento.

**Quadro 2 - Vieses em estudos de terapêutica**

Estudo	Questão	Randomização	Alocação	Cegamento	Perdas	Prognóstico	Desfechos	AIT
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>6</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB	Sim. Não cita forma de randomização	Envelopes numerados selados	Não cita	Não cita	Sem diferença estatística	Adequado (análise e tempo apropriado)	Não cita
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>24</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB	Sim. Não cita forma de randomização	Não cita	Não cita	CPRE (59) - perdas 6 - 10,16% Conservador (62) - perdas 4 - 6,45%	Sem diferença estatística	Tempo e análise apropriada	Sim
Fölsch <i>et al.</i> <sup>25</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB	Sim. Não cita forma de randomização, apenas estratificação em bloco	Não cita	Não cita	CPRE (126) perdas: 15% Conservador (112) - perdas: 11,6%	Sem diferença estatística	Adequado	Sim
Zhou <i>et al.</i> <sup>26</sup>	CPRE X Tratamento conservador + medicina chinesa na PAB	Sim. Não cita forma de randomização	Não cita	Não cita	Não houve	Sem dados	Adequado	Sim
Acosta <i>et al.</i> <sup>5</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB	Sim. Randomizados por uma lista gerada por computador	Envelopes lacrados	Não	Não cita	Sem diferença estatística	Adequado	Sim
Oría <i>et al.</i> <sup>21</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB	Sim. Randomizados em blocos de 50	Envelopes lacrados	Não cita	103 randomizados Conservador (52): 3 - 5,76%	Sem diferença estatística	Adequado	Sim

Continua

Estudo	Questão	Randomização	Alocação	Cegamento	Perdas	Prognóstico	Desfechos	Conclusão
								AIT
Chen <i>et al.</i> <sup>7</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB grave	Sim. Lista do computador	Envelopes selados	Não cita	Não cita	Sem diferença estatística	Adequado	Não cita
Zhou <i>et al.</i> <sup>27</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB grave	Sim. Tabela de números randômicos	Não cita	Não cita	Não cita	Sem diferença estatística	Adequados, exceto tempo para a avaliação de pseudocisto	Sim
Yang <i>et al.</i> <sup>28</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB grave	Sim. Sequência gerada por computador	Não cita	Não	1 perda no grupo intervenção (alta a pedido) e 1 perda no grupo controle (realizou CPRE)	Sem diferença estatística	Adequado	Sim
Schepers <i>et al.</i> <sup>29</sup>	CPRE X Tratamento conservador na PAB grave	Sim. Randomizados em blocos de tamanhos variados	Não cita	Não	1 perda no grupo intervenção (PAC com colangite) e 1 perda no grupo controle (PAC com pancreatite crônica)	Sem diferença estatística	Adequado	Sim

AIT: Análise por intenção de tratamento; CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; PAC: Pacientes.

Também foi utilizado o escore de JADAD<sup>30</sup> para averiguação da qualidade metodológica, que considera a randomização e a adequação, o cegamento de pacientes e investigadores, e a descrição das exclusões e perdas.

### 3.8 Análise dos Dados

Os dados foram extraídos com base nas informações de intenção de tratamento. Para todos os desfechos foi considerada a diferença de risco absoluto para a análise com intervalo de confiança de 95% e considerando um nível de significância de  $P < 0,05$ . A diferença entre os desfechos foi calculada através da diferença de risco, para as variáveis dicotômicas e como diferença de média para as variáveis contínuas.

A análise foi realizada com o *Software Review Manager* (RevMan5.4) utilizando o teste Mantel Hantzel para variáveis categóricas e Variância Inversa para variáveis contínuas. Utilizou-se efeito fixo e/ou randômico.

A heterogeneidade foi considerada pelo  $I^2$ , sendo o *cut-off* de 50%. Quando se encontrava valor  $\geq 50\%$ , foi realizada a análise de sensibilidade, para tentar identificar um estudo com maior probabilidade de viés de publicação (*outlier*), através da expressão gráfica da *funnel plot* (gráfico em funil) com modelo fixo. O objetivo do estudo de sensibilidade é identificar viés de publicação que justifique a heterogeneidade através do teste de Egger (*funnel plot*). Esta representação gráfica com *funnel plot* apresenta na escala horizontal a medida de efeito, que seria a diferença de risco e na escala vertical à medida que reflete precisão dos estudos individuais, neste

caso, o erro padrão. Isto porque o erro padrão descreve a extensão em que a estimativa pode estar errada devido ao erro aleatório avaliando melhor o poder estatístico de um estudo. No vértice do funil estariam os estudos com menor erro padrão enquanto na base, estariam os estudos com maiores tendências nas variações da estimativa do efeito por mero acaso. A forma de funil invertido simétrico sugere ausência de viés de publicação<sup>31</sup>.

Foi utilizado o efeito randômico para a metanálise dos estudos com heterogeneidade alta e nos quais não era verificado viés de publicação.

Os resultados foram expressos graficamente pelo *forest plot*, que é um gráfico que apresenta as estimativas de efeito, com seus respectivos intervalos de confiança, para os estudos individuais e para a metanálise. Este gráfico deve ser interpretado através do diamante negro que aparece embaixo das estimativas dos estudos incluídos, que é a metanálise dos estudos envolvidos. Para interpretação dos resultados, os estudos que concentram o quadrado preto a esquerda da linha vertical do gráfico indicam resultados a favor da intervenção e os estudos que concentram seus quadrados pretos a direita da linha vertical indicam resultados a favor do grupo controle. O mesmo se aplica para a interpretação da metanálise (diamante). A linha sólida vertical que divide os lados do gráfico é a linha da ausência de efeito. Se o diamante ou as linhas que representam os intervalos de confiança de cada estudo individual estiverem em cima da linha vertical da ausência de efeito, a interpretação é que não existem diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos ou que a metanálise é inconclusiva, dependendo de quão largo seja o intervalo de confiança<sup>31-33</sup>.

### 3.9 Desfechos

Foram analisados os seguintes desfechos, conforme os dados apresentados em cada trabalho:

- Complicações locais e sistêmicas (necrose pancreática, pseudocisto pancreático, abscesso pancreático, falência respiratória, falência renal, falência cardíaca, CIVD).
- Evolução para colangite.
- Mortalidade.



## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 Seleção dos Estudos

Foram recuperados 5916 artigos, sendo selecionados, através da leitura dos títulos.

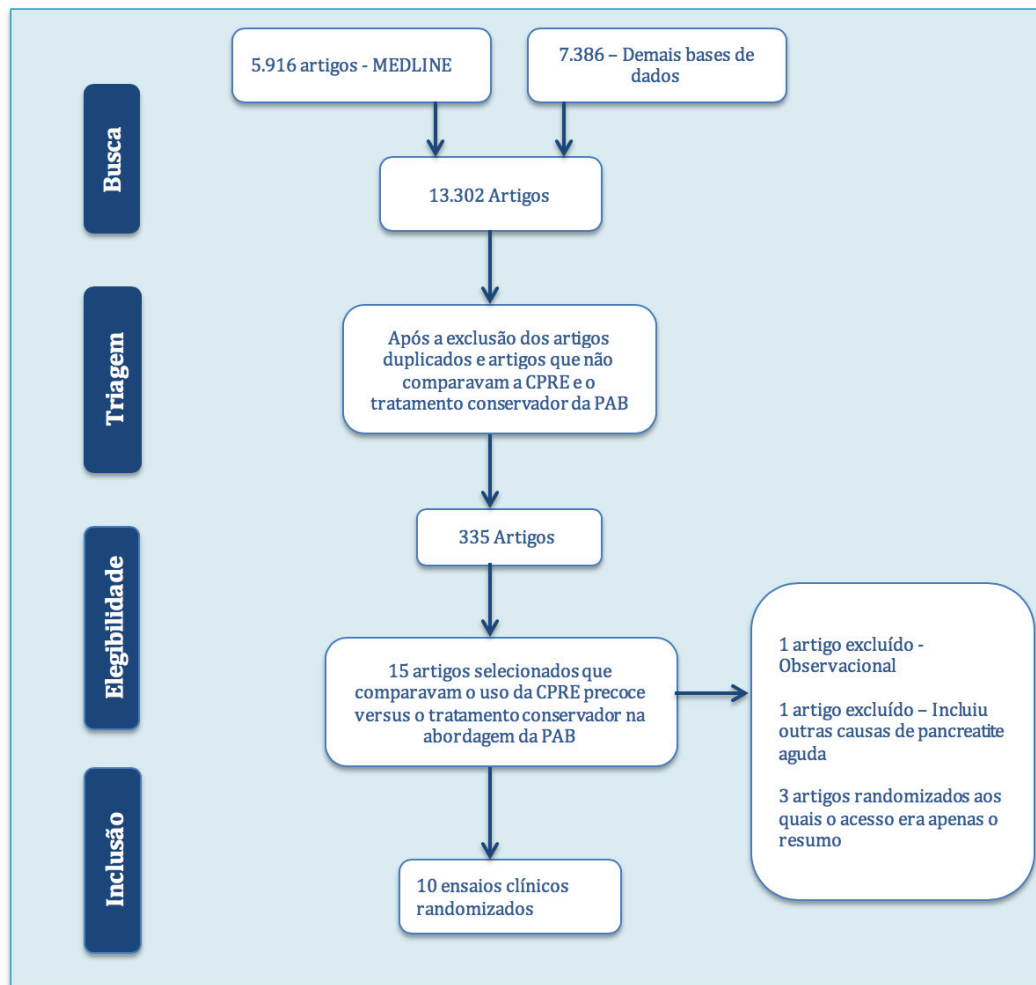
Na base de dados da Lilacs foram encontrados 116 artigos relacionados ao tema, na Embase foram 2220, na Cochrane foram dez artigos e na Bireme 5040. No entanto não houve acréscimo em relação ao encontrado na busca do MEDLINE já que os estudos não eram ensaios clínicos randomizados.

Após a exclusão dos artigos duplicados, foram lidos os títulos, sendo selecionados 334 artigos que avaliavam o papel da CPRE no tratamento da pancreatite aguda biliar. Destes, apenas 14 comparavam o uso da CPRE com papilotomia descompressiva em relação ao tratamento conservador.

Um estudo foi excluído por ser observacional, um por analisar outras etiologias de pancreatite aguda e outros três por apresentarem apenas o “abstract” disponível<sup>34-38</sup>.

Em recente atualização junto a base de dados MEDLINE encontrou-se mais um artigo randomizado, publicado no ano de 2020<sup>29</sup>, Este trabalho foi publicado como protocolo de estudo em 2016<sup>16</sup>.

Desta forma foram selecionados dez ensaios clínicos randomizados para análise (Figura 1).



CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; PAB: Pancreatite aguda biliar.

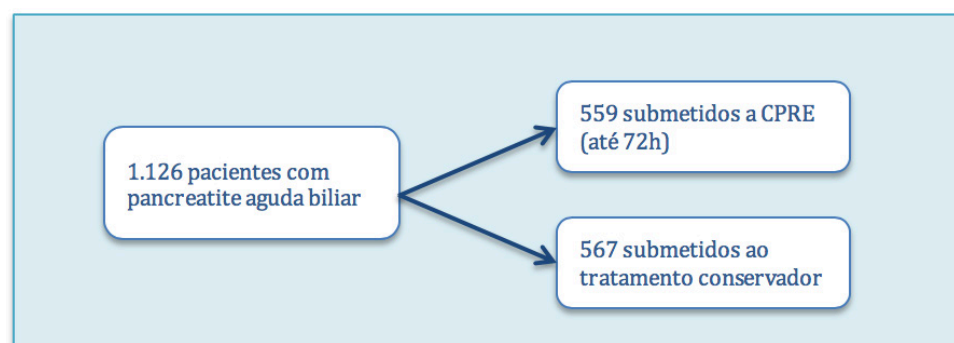
**Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos**

## 4.2 Característica dos Estudos

Os estudos selecionados foram publicados no período entre 1986 a 2020. Sete ensaios avaliaram a intervenção com CPRE até 72 horas da admissão. Um trabalho descreveu em até 48 horas da admissão e dois trabalhos até 24 horas da admissão.

Foram avaliados 1126 pacientes com pancreatite aguda biliar, sendo 559 submetidos à CPRE e 567 apenas ao tratamento conservador (Figura 2). Apesar dos pacientes, em todos os estudos, terem pancreatite aguda de

causa biliar, os demais critérios de inclusão e exclusão foram distintos entre os ensaios (Quadro 3). Alguns estudos excluíram pacientes com pancreatite aguda biliar com colangite como o estudo de Acosta *et al.*<sup>5</sup> e Oría *et al.*<sup>21</sup>. Pacientes grávidas foram excluídas nos estudos de Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup>), Fölsch *et al.*<sup>25</sup>, Acosta *et al.*<sup>5</sup>, Oría *et al.*<sup>21</sup>, Chen *et al.*<sup>7</sup> e Yang *et al.*<sup>28</sup> e pacientes com pancreatite e com comorbidades graves, que impossibilitavam de serem submetidos a CPRE foram excluídos nos estudos de Oría *et al.*<sup>21</sup> e Yang *et al.*<sup>28</sup>. Os estudos de Neoptolemos *et al.*<sup>6</sup>, Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup> e Oría *et al.*<sup>21</sup> avaliaram os pacientes subdividindo-os em subgrupos (pacientes com pancreatite aguda leve/moderada e pacientes com pancreatite aguda grave). Já os trabalhos de Chen *et al.*<sup>7</sup>, Zhou *et al.*<sup>27</sup>, Yang *et al.*<sup>28</sup> e Schepers *et al.*<sup>29</sup> avaliaram apenas os pacientes com PAB grave.



CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

**Figura 2 - Pacientes incluídos**

### Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão

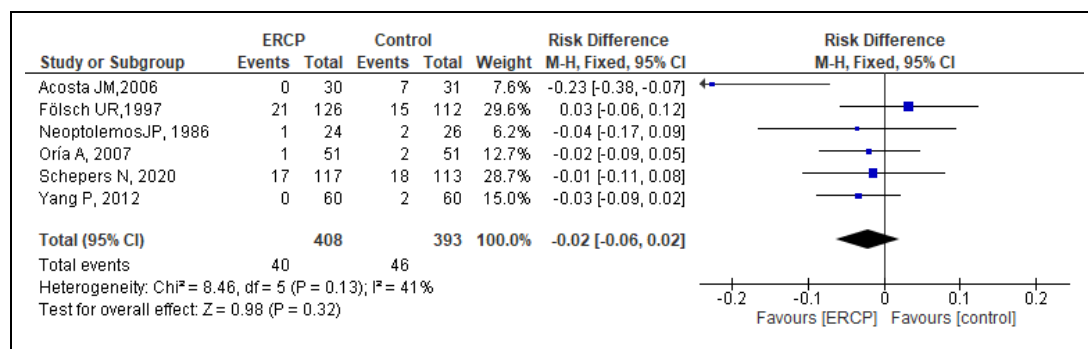
Estudo	Exclusão	Inclusão
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Sem definição da gravidade até 72 h; outras causas de pancreatite aguda	Diagnóstico de PAB + ultrassom ou exames laboratoriais compatíveis com colelitíase
Neoptolemos <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Gravidez; menor que 18 anos; história de etilismo crônico ou agudo; outras causas de pancreatite	Pancreatite aguda biliar
Fölsch <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Gravidez; anormalidades em coagulograma; outras causas que não biliar de pancreatite; pacientes não incluídos em outros estudos	Dor abdominal em região epigástrica; amilase ou lipase sérica > 3x o valor normal; Ultrassom ou Tomografia mostrando pancreatite; bilirrubina <5; possibilidade de CPRE em até 72 h; pacientes > 18 anos; TCLE assinado; pancreatite aguda biliar
Zhou <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Outras causas de pancreatite	Pancreatite aguda biliar
Acosta <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Gravidez; outras causas de pancreatite; pacientes que não assinaram o TCLE; colangite grave; distúrbios de coagulação; cirrose; contra indicação de anestesia geral; pós operatório de BII	Pacientes >18 anos; sintomas relacionados a pancreatite aguda biliar + obstrução; admissão até 48 h de início dos sintomas; amilase ou lipase 2x maior que o limite; bilirrubinas > 1,4; demonstração objetiva de cálculo
Oría <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Comorbidades impedindo CPRE; <18 anos; gravidez; colangite	Colédoco > ou igual a 8mm no Ultrassom da admissão; bilirrubina > 1,2
Chen <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Gravidez; outras causas de pancreatite; distúrbios de coagulação; cirrose; pós operatório de BII	Pacientes > 18 anos; admissão até 72 h do início dos sintomas; sintomas compatíveis com pancreatite biliar + obstrução ampular, amilase ou lipase > que 3x o valor normal; bilirrubina > 50microm/L; cálculo objetivamente demonstrado ao USG; APACHE II > ou igual a 11; obstrução ampular > 12h; TCLE assinado
Zhou <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Pacientes com contraindicações para endoscopia	Não cita
Yang <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Complicações graves e impossibilidade de CPRE; gravidez; distúrbios de coagulação; cirrose; pós operatório de BII; CPRE fora do hospital do estudo	Pacientes > 18 anos; admissão até 72h do início dos sintomas; amilase sérica ou lipase > 3x do valor normal; BT>36 micromol/l; colelitíase ou obstrução biliar com colédoco > 8mm; APACHE II> 8; Balthazar D ou E; TAX > ou = 38,5; TCLE assinado
Schepers <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Colangite, pancreatite por outras causas, esfínterotomia prévia ou pré-corte; história de pancreatite crônica; anormalidade em coagulograma; gravidez	Pacientes adultos, com pancreatite aguda biliar associado a fatores preditivos de gravidade (APACHE II> 8; Imrie (ou Glasgow modificada) de três ou mais ou PCR > 150 mg/L dentro de 24 h da admissão); TCLE assinado

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; PAB: Pancreatite aguda biliar; PCR: Proteína C reativa; TAX: Temperatura axilar; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### 4.3 Resultados Individuais dos Estudos

**Necrose pancreática:** 86 pacientes no total apresentaram necrose pancreática, sendo 40 no grupo submetido a intervenção e 46 no grupo submetido ao tratamento conservador. Ao todo foram seis estudos<sup>5,6,21,25,28,29</sup> que avaliaram a presença de necrose pancreática. O resultado da análise não evidenciou diferença significativa (diferença de risco (DR): -0,02 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%): -0,06; 0,02), sendo a heterogeneidade de 41% ( $I^2 = 41%$ ) (Gráfico 1).

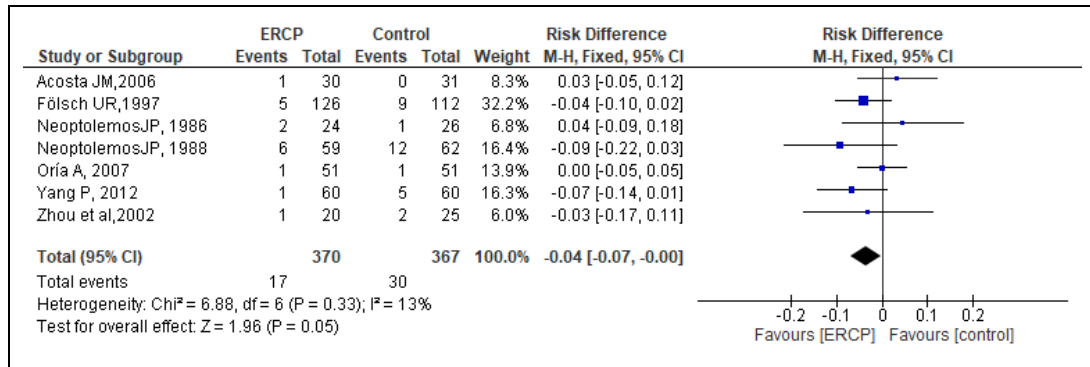
**Gráfico 1 - Forest Plot - Necrose pancreática (número de eventos)**



Necrose Pancreática, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2$ : 41%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Pseudocisto pancreático:** Dentre os estudos<sup>5,6,21,24-26,28</sup> que avaliaram a presença de pseudocisto pancreático como complicação local foram 47 pacientes no total com tal desfecho, sendo que 30 pacientes foram submetidos ao tratamento conservador e 17 pacientes do submetidos a intervenção. Nesta análise não houve diferença estatística entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: -0,04 e IC 95%: -0,07; -0,00) pois, mesmo o intervalo de confiança não ultrapassando a nulidade, o P não foi inferior a 0,05. A heterogeneidade foi de 13% (Gráfico 2).

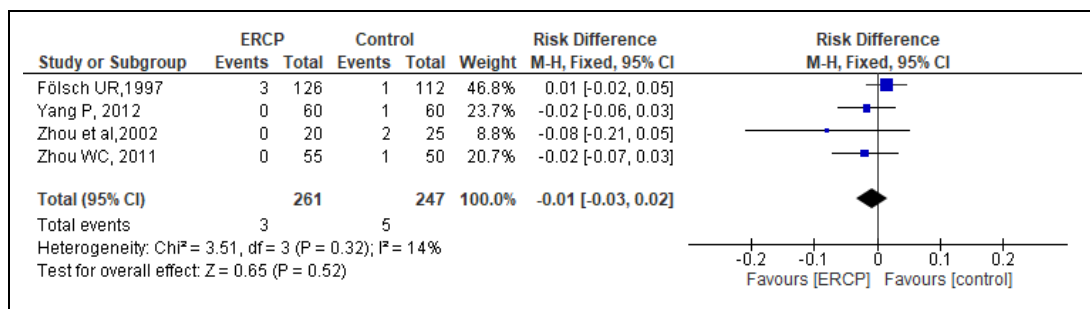
**Gráfico 2 - Forest Plot - Pseudocisto Pancreático (número de eventos)**



Pseudocisto pancreático, Diferença de risco, modelo fixo, I<sup>2</sup>: 13%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Abscesso pancreático:** Alguns estudos<sup>25-28</sup> avaliaram o aparecimento de abscesso peripancreático como outra complicação local. Foram cinco pacientes com este desfecho no grupo com tratamento conservador e três pacientes no grupo submetido a CPRE, totalizando oito pacientes com abscesso pancreático. Na metanálise destes não foi encontrada diferença estatística entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: -0,01 e IC 95%: -0,03; 0,02). A heterogeneidade desta metanálise foi baixa (I<sup>2</sup> = 14%) (Gráfico 3).

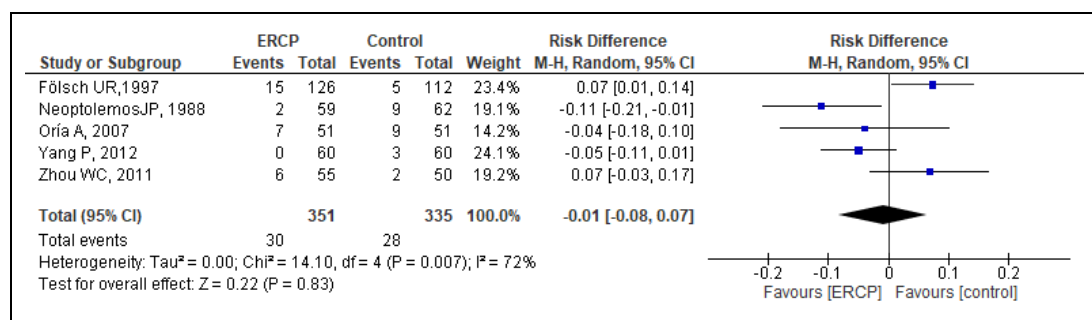
**Gráfico 3 - Forest Plot - Abscesso Pancreático (número de eventos)**



Abscesso Pancreático, Diferença de risco, modelo fixo, I<sup>2</sup>: 14%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Falência Respiratória:** Foram analisados 58 pacientes que apresentaram falência respiratória, dos quais 28 eram pacientes randomizados para tratamento conservador e 30 randomizados no grupo submetido a CPRE. A metanálise dos estudos<sup>21,24,25,27,28</sup> que avaliaram a presença de falência respiratória nestes pacientes, demonstrou alta heterogeneidade ( $I^2 = 72\%$ ). Após um estudo de sensibilidade, com o objetivo de identificar um viés de publicação que justifique a heterogeneidade através do teste de Egger (*funnel plot*), não foi encontrado nenhum estudo com viés de publicação (*outlier*). Desta maneira foi adotado o efeito randômico para análise estatística em detrimento do efeito fixo. Desta forma, após nova metanálise utilizando o efeito randômico, não foi identificado diferença estatística entre o tratamento da pancreatite aguda com CPRE versus tratamento conservador em relação ao surgimento de falência respiratória como consequência da pancreatite aguda biliar (DR: -0,01 e IC 95%: -0,08; 0,07) (Gráfico 4).

**Gráfico 4 - Forest Plot - Falência Respiratória (número de eventos)**

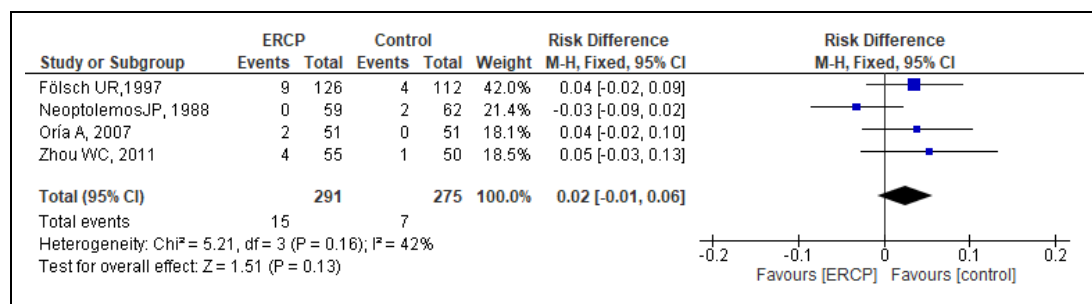


Falência respiratória, Diferença de risco, modelo randômico,  $I^2$ : 72%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.



**Falência Renal:** Os estudos<sup>21,24,25,27</sup> que avaliaram a evolução para falência renal como outra complicação sistêmica, tendo sete no grupo controle e 15 no grupo submetido a intervenção – totalizando 22 pacientes, não mostraram diferença estatística, na meta-análise, entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: 0,02 e IC 95%: -0,01; 0,06). A heterogeneidade desta metanálise foi baixa ( $I^2 = 42\%$ ) (Gráfico 5).

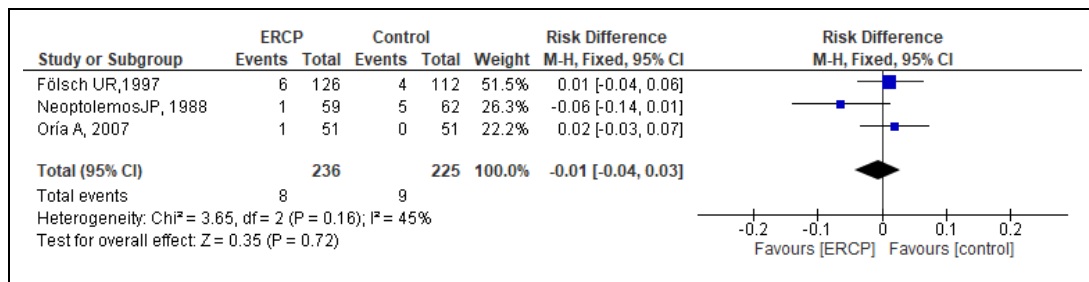
**Gráfico 5 - Forest Plot - Falência Renal (número de eventos)**



Falência renal, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2 = 42\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Falência cardíaca:** 17 pacientes no total apresentaram esta complicação, sendo nove no grupo controle e oito no grupo submetido a CPRE. Em relação a esta complicação, a metanálise dos estudos<sup>21,24,25</sup> não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: -0,01 e IC 95%: -0,04; 0,03). A heterogeneidade desta metanálise foi baixa ( $I^2 = 45\%$ ) (Gráfico 6).

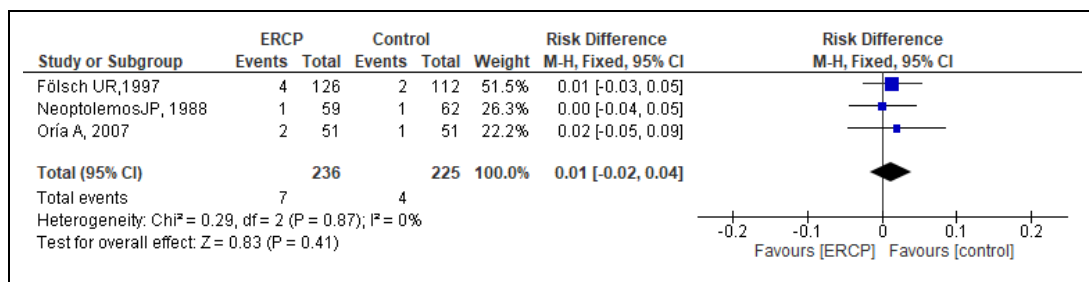
**Gráfico 6 - Forest Plot - Falência Cardíaca (número de eventos)**



Falência Cardíaca, Diferença de risco, modelo fixo, I<sup>2</sup>: 45%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Coagulação intravascular disseminada:** A metanálise dos estudos<sup>21,24,25</sup> que avaliaram CIVD como complicação sistêmica não mostrou diferença estatisticamente significante entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: 0,01 e IC 95%: -0,02; 0,04). Foram 11 pacientes avaliados no total (quatro no grupo controle e sete no grupo submetido a intervenção). Não houve heterogeneidade nesta metanálise (I<sup>2</sup> = 0%) (Gráfico 7).

**Gráfico 7 - Forest Plot - CIVD (número de eventos)**

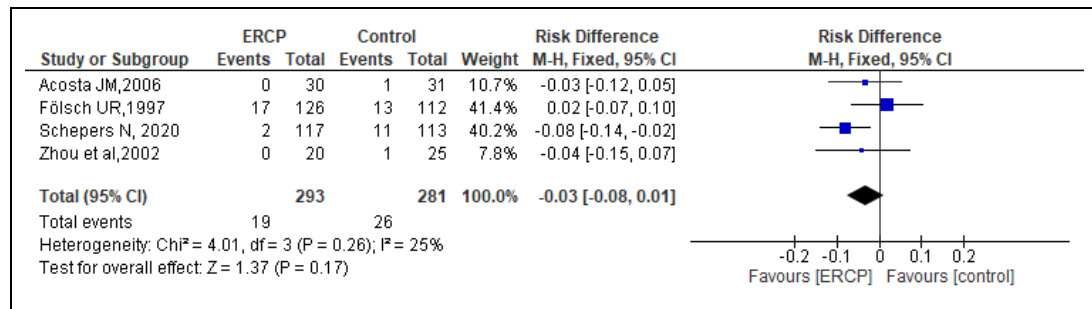


CIVD, Diferença de risco, modelo fixo, I<sup>2</sup>: 0%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Evolução para colangite:** Foram 45 pacientes apresentando colangite, sendo 26 no grupo submetido ao tratamento conservador e 19 no grupo submetido a intervenção. O resultado da metanálise dos estudos<sup>5,25,26,29</sup> não identificou diferença estatística entre o tratamento da pancreatite aguda com CPRE versus tratamento conservador em relação ao

aparecimento de colangite (DR: 0,03 e IC 95%: -0,08; 0,01). A heterogeneidade nesta metanálise foi de  $I^2 = 25\%$  (Gráfico 8).

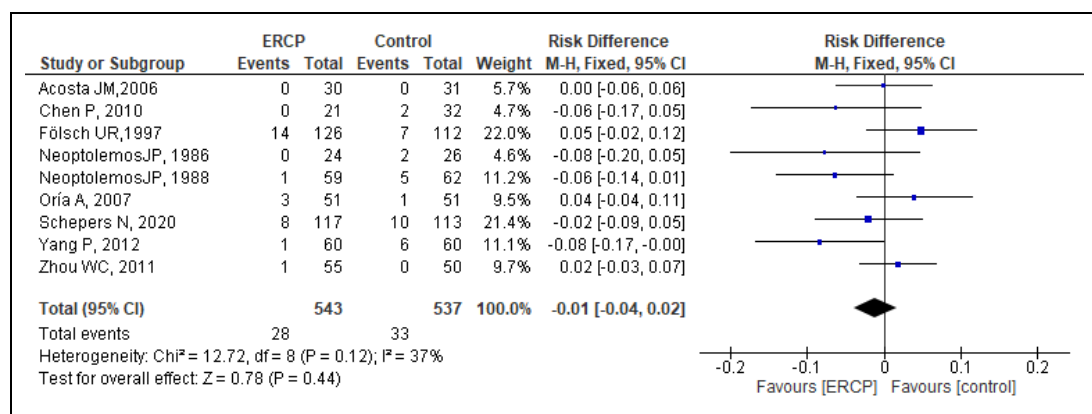
**Gráfico 8 - Forest Plot - Evolução para colangite (número de eventos)**



Evolução para colangite, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2: 25\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Morte:** Foram 61 pacientes cujo desfecho foi morte, sendo 33 no grupo submetido ao tratamento conservador e 28 no grupo submetido a intervenção. A metanálise dos estudos<sup>5-7,21,24,25,27-29</sup> que avaliaram o óbito como desfecho não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: -0,01 e IC 95%: -0,04; 0,02). Não houve heterogeneidade nesta metanálise ( $I^2 = 37\%$ ) (Gráfico 9).

**Gráfico 9 - Forest Plot - Morte (número de eventos)**



Morte, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2: 37\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

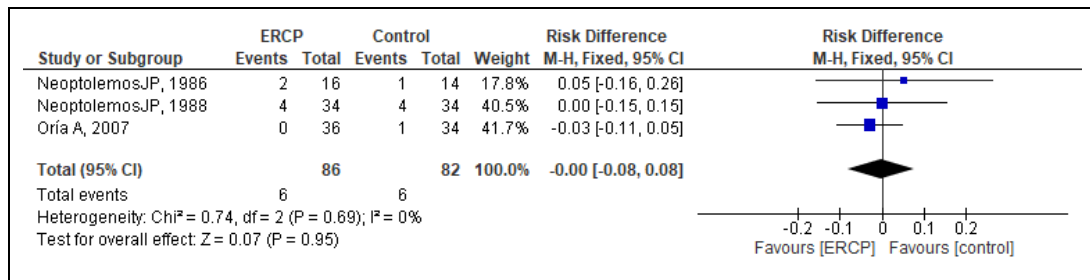
#### 4.4 Análise dos Estudos por Subgrupo

Alguns estudos avaliaram os pacientes separando-os segundo a gravidade da pancreatite apresentada, desta forma foi realizada também análise por subgrupo, dividindo os pacientes em dois subgrupos conforme a gravidade da pancreatite aguda: grupo de pacientes que apresentaram pancreatite aguda leve/moderada e o grupo de pacientes que apresentaram pancreatite aguda grave (de acordo com os critérios de gravidade utilizados em cada estudo).

##### 4.4.1 Subgrupo de pacientes com pancreatite aguda leve/moderada

**Complicações gerais:** Foram 12 pacientes que apresentaram algum tipo de complicação (local ou sistêmica), sendo seis no grupo submetido ao tratamento conservador e seis no grupo submetido a intervenção. A metanálise dos estudos<sup>6,21,24</sup>, que avaliaram as complicações apresentadas pelos pacientes com pancreatite aguda leve/moderada como desfecho, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo submetido a intervenção (CPRE) e o grupo controle (tratamento conservador) (DR: -0,00 e IC 95%: -0,08; 0,08). Não houve heterogeneidade nesta metanálise ( $I^2 = 0\%$ ) (Gráfico 10).

### Gráfico 10 - Forest Plot - Complicação no subgrupo de paciente com PAB leve/moderada (número de eventos)



Complicações gerais (locais e sistêmicas) - PAB leve/ moderada, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2$ : 0%, M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

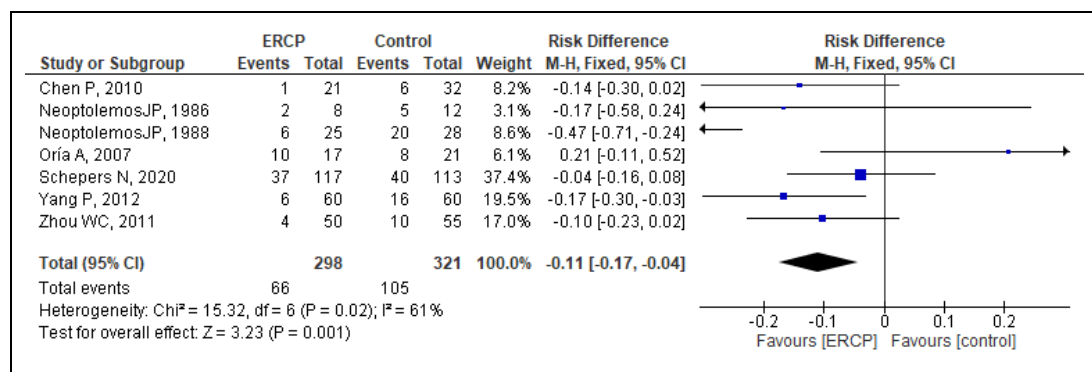
**Morte:** No subgrupo de PAB leve/moderada não houve morte.

#### 4.4.2 Subgrupo de pacientes com PAB grave

**Complicações gerais:** Foram 171 pacientes que apresentaram algum tipo de complicação (local ou sistêmica) neste subgrupo de paciente com pancreatite aguda grave, sendo 66 no grupo submetido ao tratamento conservador e 105 no grupo submetido a intervenção. O resultado da metanálise destes estudos<sup>6,7,21,24,27-29</sup> favoreceu o grupo submetido a CPRE, sendo que neste, o índice de complicações foi menor que no grupo submetido apenas ao tratamento conservador, com diferença estatística significativa (DR: -0,11 e IC 95%: -0,17; -0,04). No entanto, esta metanálise apresentou heterogeneidade alta ( $I^2 = 61\%$ ) (Gráfico 11). Devido a heterogeneidade alta foi realizada análise de sensibilidade, para tentar identificar um estudo com maior probabilidade de viés de publicação (*outlier*) (Anexo B). O estudo de Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup> apresentava a maior diferença entre a presença de complicação entre o grupo submetido a CPRE e o grupo submetido ao tratamento conservador, sendo considerado um possível viés

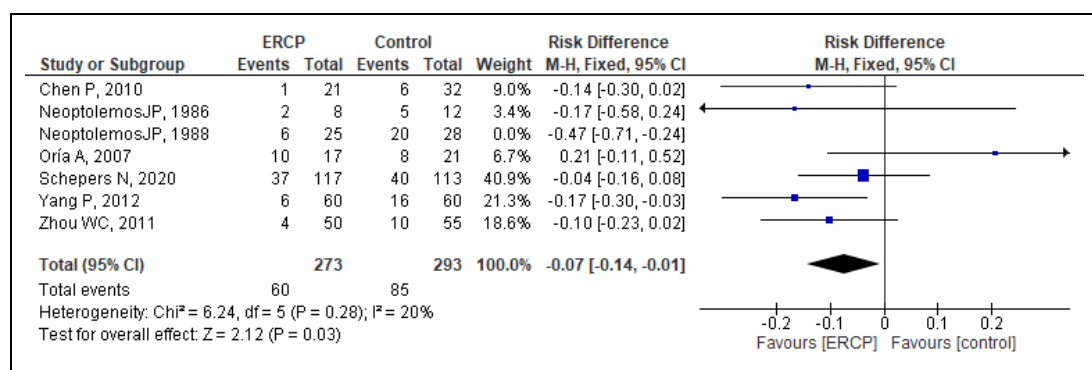
pois apresentou resultado entre os dois grupos bem diferente dos demais estudos, podendo ser a causa desta diferença estatística. Após a retirada deste estudo e nova metanálise pode-se observar que no grupo submetido a CPRE, o índice de complicações continuou menor que no grupo submetido apenas ao tratamento conservador, com diferença estatística significativa (DR: -0,07 e IC 95%: -0,14; -0,01) e heterogeneidade baixa ( $I^2 = 20\%$ ) (Gráfico 12).

**Gráfico 11 - Forest Plot - Complicação no subgrupo de paciente com PAB grave (número de eventos)**



Complicações gerais (locais e sistêmicas) - PAB grave, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2: 61\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

**Gráfico 12 - Forest Plot - Complicação no subgrupo de paciente com PAB grave após análise de sensibilidade (número de eventos)**

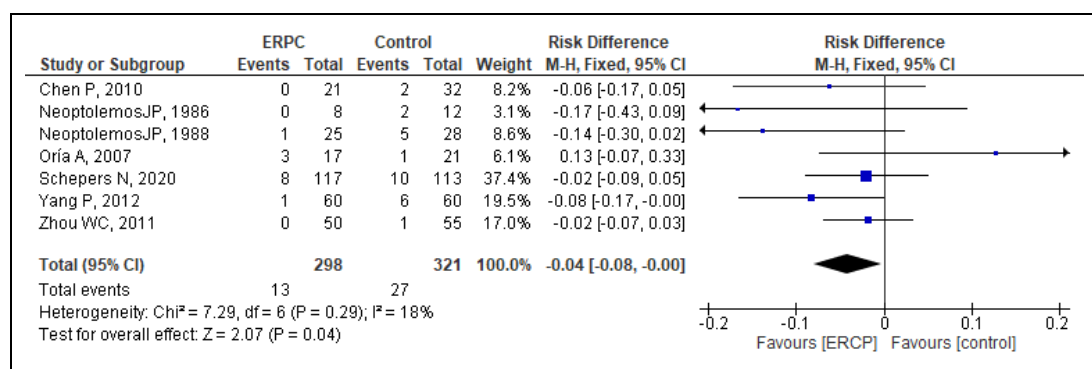


Complicações gerais (locais e sistêmicas) - PAB grave, após análise de sensibilidade, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2: 20\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

#### 4.4.3 Mortalidade no subgrupo de pacientes com PAB grave

**Morte:** Foram 40 pacientes cujo desfecho foi morte neste subgrupo de paciente com pancreatite aguda grave, sendo 27 no grupo submetido ao tratamento conservador e 13 no grupo submetido a intervenção. A metanálise dos estudos<sup>6,7,21,24,27-29</sup> que avaliaram o óbito como desfecho mostrou diferença estatística significativa favorecendo o grupo submetido a CPRE (DR: -0,04 e IC 95%: -0,08; -0,00). O intervalo de confiança não ultrapassou a nulidade e  $P < 0,05$ . Esta metanálise apresentou heterogeneidade baixa ( $I^2 = 18\%$ ) (Gráfico 13).

**Gráfico 13 - Forest Plot - Mortalidade no subgrupo de paciente com PAB grave (número de eventos)**



Mortalidade PAB grave, Diferença de risco, modelo fixo,  $I^2:18\%$ , M-H Mantel Hantzel, IC 95%.

## **5 DISCUSSÃO**



As principais complicações relacionadas ao procedimento da CPRE com papilotomia descompressiva são: pancreatite aguda pós procedimento, sangramento e perfuração. A pancreatite aguda pós CPRE apresenta incidência estimada de 3% a 10%, sendo que a maioria dos casos foram quadros leves, com taxa de mortalidade de 0,7%. Os quadros de sangramento após CPRE com papilotomia é estimado em 0,3% a 2%. A complicação relacionada a perfuração durante o CPRE pode ocorrer por alguns mecanismos: a) perfuração duodenal pelo endoscópio, resultando em perfuração intraperitoneal; b) extensão da esfincterotomia além do segmento intramural do ducto biliar ou pancreático com perfuração retroperitoneal; e c) passagem extramural de fios-guia ou migração de *stents*. A incidência de perfurações durante a CPRE é de aproximadamente 0,08% a 0,6%<sup>39</sup>.

Desta forma, muito se tem discutido, principalmente em relação ao benefício de realizar CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento da pancreatite aguda biliar. Esta intervenção poderia melhorar os desfechos dos quadros de pancreatite aguda biliar em relação ao tratamento conservador. Teoricamente, a desobstrução precoce da via biliar através da CPRE, poderia prevenir a evolução para as complicações da pancreatite aguda biliar. Porém, alguns trabalhos randomizados não demonstraram esse benefício.

A utilização da CPRE com papilotomia para descompressão precoce da via biliar e remoção dos cálculos poderia possibilitar uma melhoria na evolução da doença apesar das possíveis complicações inerentes ao procedimento. O temor, na prática clínica, seria aumentar a morbimortalidade do paciente devido a esses riscos inerentes do procedimento invasivo<sup>16</sup>. O *guideline* publicado em 2005<sup>40</sup>, por um grupo do Reino Unido, recomendava que fosse realizada CPRE de urgência, em todos os pacientes com:

- Pancreatite aguda biliar severa suspeita ou confirmada.
- Colangite.
- Icterícia.
- Dilatação de vias biliares.

A CPRE obteve melhores resultados, quando realizados dentro de 72 horas do início da dor<sup>40</sup>.

Outros quatro *guidelines* americanos, ASGE 2019, AGA 2018, AGA 2007 e Diretrizes Práticas em Pancreatite Aguda 2006 definem o papel da CPRE com papilotomia descompressiva precoce e de rotina no tratamento da pancreatite aguda, como procedimento controverso, mesmo para pacientes com pancreatite aguda grave ou provavelmente grave contraindicando o mesmo de rotina<sup>40-44</sup>. O *guideline* publicado em 2015, por um grupo no Japão, afirma, em concordância com a literatura, que a CPRE precoce deve ser realizada em casos de pancreatite aguda quando as complicações de colangite ou colestase são suspeitadas<sup>45</sup>.

Nesta metanálise foi comparado se a CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento da pancreatite aguda biliar traria

benefícios aos pacientes em relação ao tratamento conservador. Dentre o grupo submetido a CPRE com papilotomia descompressiva precoce e o grupo submetido apenas ao tratamento conservador, o aparecimento das principais complicações locais resultantes da pancreatite aguda, ou seja, necrose pancreática, formação de pseudocisto e abscesso peripancreático, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Nos casos analisados como pseudocisto pancreático, considerou-se apenas a formação dos pseudocistos agudos, uma vez que, como clássica definição, é necessário um período de 6 semanas. Os trabalhos tiveram seguimentos dos pacientes de forma heterogênea e alguns não citaram<sup>6,7,25,26</sup>.

Analisando as complicações sistêmicas, foram observados o desenvolvimento de falência respiratória, falência renal, choque cardiogênico e CIVD. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Os trabalhos desta metanálise apresentaram algumas outras complicações locais, como empiema de vesícula, obstrução duodenal, peritonite e sangramento aneurismático, bem como algumas complicações sistêmicas, como acidente vascular cerebral, ascite, trombose de veia porta, derrame pleural, osteíte lombar, sepse, diabetes mellitus, infarto agudo do miocárdio, broncopneumonia, e que por não serem complicações de ocorrência comum, foram compiladas de forma agrupada e analisadas quanto a ocorrência destas nos subgrupos de pacientes com PAB leve/moderada e PAB grave.

Apenas quatro estudos<sup>5,25,26,29</sup> avaliaram evolução para colangite. Após a metanálise, não foi identificada diferença estatística entre o

tratamento precoce da pancreatite aguda com CPRE descompressiva *versus* tratamento conservador, em relação a evolução para colangite. No entanto esta análise não pode ser generalizada pois, dois ensaios clínicos<sup>25,27</sup> não citaram se colangite seria um critério de exclusão do trabalho, podendo assim, ter avaliado pacientes já em vigência de colangite.

Na análise de mortalidade entre os dois grupos também não houve diferença estatística (Gráfico 9), no entanto a análise por subgrupo, comparando ambos os tratamentos subdividindo os pacientes com PAB leve/moderada e PAB grave, mostrou que a CPRE precoce no subgrupo de pacientes com PAB grave foi benéfica no sentido de diminuição das complicações neste subgrupo e redução da mortalidade (Gráficos 12 e 13). No subgrupo de pacientes com PAB leve/moderada não houve diferença entre os dois grupos com relação às complicações e neste subgrupo não ocorreram mortes.

Na literatura questiona-se se esta diminuição das complicações e mortalidade em pacientes com PAB grave poderia ser decorrente da variabilidade do tempo no grupo tratado com CPRE precoce (entre 24 e 72 horas)<sup>46</sup> e a heterogeneidade dos pacientes admitidos com PAB devido as variadas classificações utilizadas para determinar a gravidade dos pacientes. No entanto, Lee *et al.*<sup>47</sup> avaliaram o tempo ideal para CPRE em pacientes com pancreatite biliar e obstrução do ducto biliar sem colangite, e se a realização de endoscopia no prazo de 24 horas (urgente) seria superior a realizá-la após 24 horas (precoce). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tempo de CPRE: < 24 horas (urgente) e 24 ± 72

horas (precoce). Não foram encontradas diferenças clínicas entre os dois grupos (< 24 horas vs. 24 ± 72 horas) em termos de complicações relacionadas à CPRE ou tempo de internação, concluindo então que a CPRE urgente não é superior à CPRE precoce em pacientes com doença biliar pancreática sem colangite<sup>47</sup>. Desta forma, o tempo entre 24 e 72 horas no qual a CPRE deveria ser realizada não influencia no desfecho, porém a gravidade de apresentação da PAB seria um fator importante. Na literatura não existem estudos que comparam a eficácia das várias classificações existentes.

Os estudos de Chen *et al.*<sup>7</sup> e de Yang *et al.*<sup>28</sup> avaliaram o tempo (em dias) em que os pacientes relatavam redução da dor abdominal. Apesar do grupo submetido a CPRE descompressiva de forma precoce ter apresentado uma redução da dor abdominal mais rápida, ou seja, em menos dias, este dado não pode ser estendido a outras populações pois, além de apenas dois estudos relatarem esta análise, não foi relatado nos estudos se algum dos grupo recebeu medicações analgésicas diferenciadas.

Os trabalhos de Yang *et al.*<sup>28</sup> e Zhou *et al.*<sup>27</sup>, Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup> e Zhou *et al.*<sup>26</sup> avaliaram o tempo de internação dos pacientes, tanto aqueles submetido a intervenção (CPRE descompressiva precoce), quanto aqueles submetidos ao tratamento clínico, porém este dado também não é fidedigno para ser metanalisado, pois os trabalhos não relatam se os pacientes submetidos ao tratamento conservador ficaram internados até o momento de uma CPRE eletiva, o que poderia elevar o número de dias de internação neste grupo ocasionando um viés de interpretação deste dado.

Em relação a comparação de custo entre os dois grupos, três trabalhos apresentaram estes dados, Zhou *et al.*<sup>26</sup>, Zhou *et al.*<sup>27</sup> e Schepers *et al.*<sup>29</sup>, porém nestes trabalhos não foi demonstrado os critérios que entraram nesta análise de custo e desta forma o resultado não pode ser abrangente a outras populações.

Apesar do número considerável de ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão, todos os quais considerados com qualidade metodológica, uma limitação desta metanálise foram os critérios de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos randomizados serem muito divergentes entre si. O trabalho de Zhou *et al.*<sup>27</sup> não cita os critérios de inclusão nem de exclusão utilizados na seleção dos pacientes com pancreatite aguda. Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup>, cita apenas os critérios de exclusão. Os demais trabalhos, apesar de citarem seus critérios, demonstraram-se bastante divergentes. Um estudo incluiu pacientes febris<sup>28</sup>. Alguns estudos excluíram pacientes com colangite<sup>21,29</sup>, outros não citavam se pacientes com colangite estariam inclusos ou não.

Além disso, dentre os critérios de inclusão, alguns estudos analisaram subgrupos diferentes e separaram os pacientes com pancreatite aguda leve/moderada dos pacientes com pancreatite aguda grave, enquanto outros excluíram pacientes com comorbidades ou complicações graves<sup>21,28</sup> e alguns incluíram apenas os pacientes graves<sup>7,27-29</sup>.

Os trabalhos avaliados também foram diversificados quanto à classificação de gravidade da pancreatite aguda dos pacientes incluídos. O estudo de Acosta *et al.*<sup>5</sup> utilizou os critérios de Ranson como parâmetro de

gravidade. Os estudos de Zhou *et al.*<sup>26</sup>, Oria *et al.*<sup>21</sup>, Chen *et al.*<sup>7</sup>, Zhou *et al.*<sup>27</sup> e Schepers *et al.*<sup>29</sup> utilizaram os critérios de Apache II, enquanto os estudos de Neoptolemos *et al.*<sup>24</sup>, Fölsch *et al.*<sup>25</sup> utilizaram os critérios de Glasgow (1984) na classificação de gravidade da pancreatite aguda. O estudo de Schepers *et al.*<sup>29</sup> utilizou também os critérios de Imrie. Apenas o estudo de Neoptolemos *et al.*<sup>6</sup> utilizou o critério de Osborne. Nenhum dos trabalhos randomizados utilizou os critérios adotados atualmente que são os critérios de Atlanta (2012).

Também houve diferenças em relação ao tratamento conservador utilizado nos ensaios clínicos obtidos. A maioria dos trabalhos não especifica qual a base do tratamento conservador utilizado. Outros acrescentam ao tratamento conservador, um tratamento adicional, como medicina chinesa, como no caso do estudo de Zhou *et al.*<sup>26</sup>.

É certo que houve apenas um novo estudo randomizado<sup>29</sup> após os *guidelines*, ASGE 2019<sup>44</sup>, AGA 2018<sup>43</sup> e japonês de 2015<sup>45</sup>, e que corrobora com a indicação da CPRE apenas em pacientes com PAB com colangite ou colestase persistente. Além disso o intervalo de tempo em que estes estudos randomizados foram realizados é de cerca de 30 anos, sendo o último publicado em 2020 (tendo avaliado pacientes entre 2013 e 2017), o que poderia ser um viés nos estudos já que neste grande intervalo de tempo houveram muitas mudanças em ambos os tratamentos. No entanto, neste período, tanto o tratamento conservador como o procedimento da CPRE descompressiva (aparelhos e acessórios) apresentaram melhorias levando a melhores desfechos no tratamento da pancreatite aguda biliar.

Apesar de todas estas considerações e da CPRE não ter apresentado resultados superiores, a mesma também não mostrou resultados inferiores ao tratamento conservador, não aumentando a morbimortalidade dos pacientes, como era temido, devido aos riscos inerentes do procedimento e se mostrando eficaz na melhora nos resultados relacionados a complicações e mortalidade em pacientes com PAB grave. Desta forma, demonstrando então, que quando a CPRE é necessária em pacientes em vigência de PAB, esta pode, de fato, ser feita com segurança, e que o cálculo biliar ocasionalmente impactado pode ser extraído sem piora da morbimortalidade.

É importante lembrar que além dos progressos no tratamento conservador e nos equipamentos, acessórios e técnicas de CPRE descompressiva, também ocorreram progressos e melhoria em relação aos métodos diagnósticos da presença do cálculo na via biliar, como por exemplo a ressonância magnética e a ecoendoscopia. O exame de ecoendoscopia possui sensibilidade de 89% a 94% e 94% a 95% de especificidade na detecção de coledocolitíase, sendo superior a ressonância magnética na detecção de cálculos pequenos (< 6 mm), com baixo risco de complicações com (0,1% a 0,3%)<sup>48</sup>. Desta forma, supondo que o advento da ecoendoscopia trouxe maior sensibilidade no diagnóstico da presença de cálculos na via biliar e demonstrando que a CPRE descompressiva precoce não ocasionou piora nos resultados avaliados, esta poderia ser uma intervenção importante a se considerar em pacientes com PAB, principalmente aqueles com parâmetros demonstrando uma evolução para gravidade e evidências de coledocolitíase.



Embora a CPRE não tenha se mostrado inferior ao tratamento conservador, tendo demonstrado benefícios em alguns desfechos, particularmente na pancreatite aguda biliar grave, acredita-se que no momento esta intervenção não deva ser recomendada como *gold standard* no tratamento precoce da pancreatite aguda biliar, tendo em vista que os estudos clínicos aleatorizados avaliados, apresentam critérios de inclusão e exclusão heterogêneos, não permitindo adequada conclusão sobre os reais benefícios do método endoscópico.

### **5.1 Limitações**

Divergência entre os critérios de inclusão e exclusão. Limitado número de estudos que avaliam isoladamente o benefício da CPRE na pancreatite aguda moderada e na pancreatite aguda grave. Divergência quanto a classificação empregada para caracterizar a gravidade da pancreatite aguda.

## **6 CONCLUSÕES**

Conclui-se por meio desta revisão sistemática com metanálise que o emprego da CPRE com papilotomia descompressiva precoce no tratamento da pancreatite aguda biliar:

- Não traz benefícios aos pacientes em comparação ao tratamento conservador, em relação:

- a) as complicações locais e sistêmicas (necrose pancreática, pseudocisto pancreático, abscesso pancreático, falência respiratória, falência renal, falência cardíaca, coagulação intravascular disseminada)
- b) a evolução à colangite aguda.
- c) e mortalidade.

- Traz benefício aos pacientes com pancreatite aguda grave:

- a) Menor índice de complicações.
- b) Menor índice de mortalidade.

## **7 ANEXOS**

## Anexo A - 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 09/11/2016, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 430/16 intitulado: "O PAPEL DA CPRE NO TRATAMENTO INICIAL DA PANCREATITE AGUDA BILIAR COMPARADO AO TRATAMENTO CONSERVADOR: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE." apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FM USP, 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

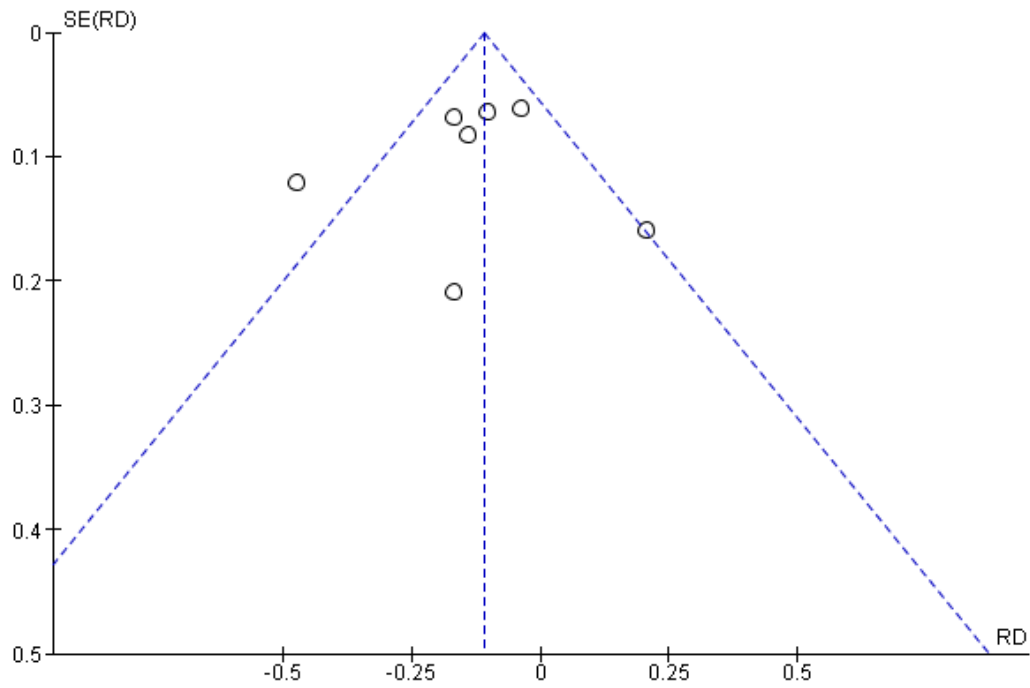
Pesquisador (a) Executante: Lara Meireles de Azeredo Coutinho

CEP-FM USP, 09 de Novembro de 2016.

**Profa. 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](mailto:cep_fm@usp.br)

**Anexo B - *Funnel Plot* - Complicações nos subgrupos de pacientes com PAB grave, Teste de Egger**



## **8 REFERÊNCIAS**

1. Diener JRC, Rosa CM, Lins S. Avanços no manuseio da pancreatite aguda. *Rev Bras Ter intensiva*. 2004;16:261-5.
2. Montenegro Jr. R, Chaves M, Fernandes, V. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino. In: Oriá RB; Brito GAC. (Orgs.). *Sistema digestório: integração básico-clínica*. São Paulo: Blucher, 2016. p. 521-74.
3. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 1974; 290(9):484-7.
4. Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-bréard AG, Marques F, Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *J Visc Surg*. 2019; 156(2):113- 5.
5. Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction. *Ann Surg*. 2006; 243(1):33-40.
6. Neoptolemos JP, London N, Slater ND, Carr-Locke DL, Fossard DP, Moosa AR. A prospective study of ERCP and endoscopic sphincterotomy in the diagnosis and treatment of gallstone acute pancreatitis. A rational and safe approach to management. *Arch Surg*. 1986;121(6):697-702.



7. Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas*. 2010;39(3):398-402.
8. Mandalia A, Wamsteker E, DiMugno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res*. 2019;7(0):1-12.
9. Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA, Souza IKFI. Fatores preditivos de gravidade da pancreatite aguda: quais e quando utilizar? *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(3):207-11.
10. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1981;68(11):758-61.
11. 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.
12. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004;328:1407.

13. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(6):585-94.
14. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Open Gastroenterol.* 2018; 34(5):330-5.
15. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;126(4):997-1004.
16. Schepers NJ, Bakker OJ , Besselink MGH , Bollen TL , Dijkgraaf MGW, van Eijck CHJ, Fockens P, van Geenen EJM, van Grinsven J, Hallensleben NDL, Hansen BE, van Santvoort HC, Timmer R, Anten MPGF, Bolwerk CJM, van Delft F, van Dullemen HM, Erkelens GW, van Hooft JE, Laheij R, van der 59 Hulst RWM, Jansen JM, Kubben FJGM, Kuiken SD, Perk LE, Ridder RJJ, Rijk MCM, Römken TEH, Schoon EJ, Schwartz MP, Spanier BWM, Tan ACITL, Thijs WJ, Venneman NG, Vleggaar FP, van de Vrie W, Witteman BJ, Gooszen HG, Bruno MJ and for the Dutch Pancreatitis Study Group. Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(5).
17. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167(5):752-6.

18. Cotton PB. Progress report ERCP. *Gut*. 1977;18:316-41.
19. Artifon ELA. *Colangiopancreatografia endoscópica : análise da ocorrência de pancreatite aguda em diferentes modalidades técnicas de cateterização da papila duodenal maior* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
20. van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Peet DL, van Erpecum KJ, Fockens P, Mulder CJ, Bruno MJ. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. *Pancreas*. 2013;42(5):774-80.
21. Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szlagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;245(1):10-7.
22. Galvão TF e Pansani TSA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e metanálises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(2):335-42.
23. NHS - National Institute for Health Research. *PROSPERO International prospective register or systematic reviews*. [internet] 2016. [citado em 2020 jul 20]. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

24. Neoptolemos JP, London NJ, James D, Carr-Locke DL, Bailey IA, Fossard DP. Controlled Trial of Urgent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Endoscopic Sphincterotomy Versus Conservative Treatment for Acute Pancreatitis Due to Gallstones. *Lancet*. 1988;332(8618):979-83.
25. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtkke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med*. 1997;336(4):237-42.
26. Zhou MQ, Li NP, Lu RD. Duodenoscopy in treatment of acute gallstone pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002;1(4):608-10.
27. Zhou WC, Li YM, Zhang H, Li X, Zhang L, Meng WB, Zhu KX, Zhang QB, He MY. Therapeutic effects of endoscopic therapy combined with enteral nutrition on acute severe biliary pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(19):2993-6.
28. Yang P, Feng KX, Luo H, Wang D, Hu ZH. Acute biliary pancreatitis treated by early endoscopic intervention. *Panminerva Med*. 2012;54(2):65-9.

29. Schepers NJ, Hallensleben ND, Besselink MG, Anten MP, Bollen TL, da Costa DW, van Delft F, van Dijk SM, van Dullemen HM, Dijkgraaf MGW, van Eijck CHJ, Erkelens GW, Erler NS, Fockens P, van Geenen EJM, van Grinsven J, Hollemans RA, van Hooft JE, van der Hulst RWM, Jansen JM, Kubben FJGM, Kuiken SD, Laheij RJF, Quispel R, de Ridder RJJ, Rijk MCM, Römken TEH, Ruigrok CHM, Schoon EJ, Schwartz MP, Smeets XJNM, Spanier BWM, Tan ACITL, Thijs WJ, Timmer R, Venneman NG, Verdonk RC, Vleggaar FP, van de Vrie W, Witteman BJ, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10245):167-76.
30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
31. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados*. 10ª Ed. Brasília: MS. 2012.

32. Cochrane Community. *RevMan 5 download* [Internet]. 2019. [citado em 2020 ago 29]. Disponível em: <http://community.cochrane.org/tools/review-production-tools/revman5/revman-5-download>.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
34. Tang Y, Xu Y, Liao G. Effect of early endoscopic treatment for patients with severe acute biliary pancreatitis. *Chin J Gen Surg*. 2010;07.
35. Final results of the prospective, randomized, controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology*. 1995;108(4):A380.
36. Nitsche R, Fölsch UR, Lüdtker R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Urgent ERCP in all cases of acute biliary pancreatitis? A prospective randomized multicenter study. *Eur J Med Res*. 1995; 1(3):127-31.
37. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Wittman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. 61 Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2009; 250(1):68-75.

38. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med.* 1993; 328(4):228-32.
39. Chandrasekhara V, Khashab MA, Fasge VRM, Acosta RD, Mph DA, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaukat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):32-47.
40. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 2005; 54(Suppl III):iii1-iii9.
41. Forsmark CE, Baillie J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132(5):2022-44.
42. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2379-400.
43. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of 63 Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096-101.

44. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, Schilperoort H, Kysh L, Matsuoka L, Yachimski P, Agrawal D, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Khashab MA, Law JK, Lee JK, Naveed M, Sawhney MS, Thosani N, Yang J, Wani SB. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075-105.
45. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriya S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22(6):405-32.
46. Hazey JW. Commentary Re: Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) ± Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP). *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015;25(3):204.
47. Lee HS, Chung MJ, Park JY, Bang S, Park SW, Song SY, Chung JB. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography is not superior to early ERCP in acute biliary pancreatitis with biliary obstruction without cholangitis. *PLoS One.* 2018; 13(2):1-10.



48. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* (2010).71(1):1-9.