

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i4p422-432>

Drenagem biliar pré operatória no câncer de cabeça de pâncreas: relato de caso e revisão da literatura

Preoperative biliary drainage in pancreatic head adenocarcinoma: case report and literature review

Bruno Campos Santos¹, Florence Costa Faria de Araujo², Marcelo Dias Sanches³

Santos BC, Araujo FCF, Sanches MD, Drenagem biliar pré operatória no câncer de cabeça de pâncreas: relato de caso e revisão da literatura / *Preoperative biliary drainage in pancreatic head adenocarcinoma: case report and literature review*. Rev Med (São Paulo). 2018 jul.-ago.;97(4):422-32.

RESUMO: Drenagem biliar pré-operatória (DBPO) é método utilizado com o objetivo de reduzir consequências da colestase em pacientes com neoplasias obstrutivas peri-ampulares (cabeça de pâncreas, colédoco distal, papila duodenal ou duodeno). Entretanto, sua indicação é controversa na literatura. Relata-se caso onde houve discordância entre definição terapêutica pelo médico assistente e a equipe cirúrgica, seguida de revisão da literatura disponível em busca de definição da melhor indicação de DBPO *versus* cirurgia precoce em tumores ressecáveis na cabeça do pâncreas. A pesquisa abrangeu artigos a partir de 1935, quando Whipple descreveu os benefícios teóricos da DBPO em relação à cirurgia definitiva direta. Diversos estudos não-randomizados, randomizados, multicêntricos, meta-análises e revisões foram avaliadas nas principais plataformas de pesquisa na presente revisão. Os resultados são variados e não permitem definição inequívoca. Os trabalhos com nível de evidência mais elevados são as revisões sistemáticas publicados pela Cochrane que sugerem a falta de evidências a favor ou contra o uso de DBPO na rotina. A maioria dos estudos sugere que a drenagem se relacione com maior taxa de complicações pós-operatórias. Drenagem biliar percutânea trans-hepática (DBPT) foi comparada à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e não foram encontradas diferenças quanto aos custos, duração da hospitalização ou desfechos. Conclui-se que drenagem biliar pré-operatória deve ser evitada sempre que a ressecção definitiva estiver disponível dentro de até 7 dias, em centro de referência. A prática pode trazer benefícios em casos de colangite, instabilidade pré-operatória ou indisponibilidade de leito em centro especializado para realização de procedimento precocemente.

Descritores: Neoplasias pancreáticas; Whipple; Drenagem biliar; Colestase extra-hepática.

ABSTRACT: Preoperative biliary drainage (PBD) is a method used to reduce the consequences of cholestasis in patients with obstructive jaundice due to peri-ampular tumors (pancreatic head common duct, papilla of Vater or duodenum). However, its indication is controversial. We report a case where there was no consensus between the assistant doctor and the surgery team regarding the treatment, followed by a literature review aiming to best define the indications for PBD versus early surgery in resectable tumors of the pancreatic head. The research went back to 1935, when Whipple first described the theoretical benefits of PBD when compared to direct surgery. Many non-randomized, randomized and multicentric studies, meta-analysis and reviews were evaluated on the main research platforms in the present paper. Results are variable and do not allow an unequivocal definition. Papers with the highest level of evidence are the systematic reviews by Cochrane which suggest the lack of evidence in favour or against routine PBD. Most studies suggest that drainage is related to greater complication rate after surgery. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and no differences regarding costs, hospitalization length or outcomes were found. We conclude that preoperative biliary drainage should be avoided whenever definitive resection is available within 7 days in a reference centre. The practice may be benefic in cases of cholangitis, preoperative instability or unavailability of early referral to a specialized center.

Keywords: Pancreatic neoplasms; Whipple; Biliary drainage; Extrahepatic cholestasis.

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia IV da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em março a junho de 2018. Termo de consentimento livre esclarecido foi obtido do paciente para a publicação do caso. Os autores negam conflitos de interesse relacionados ao trabalho.

1. Acadêmico de Medicina. Membro do Liver Center at UFMG. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4606-6454>. E-mail: bruno-campos@ufmg.br

2. Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-2266>. E-mail: florence.cfa@gmail.com.

3. Doutor em Medicina pela FM-UFMG. Professor Associado, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4430-8889>. E-mail: msanches@ufmg.br

Endereço para correspondência. Bruno Campos Santos. Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 30130-100.

INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas possui baixa incidência na população, correspondendo a 2% dos tumores malignos nos Estados Unidos¹. Contudo, devido ao diagnóstico tardio, a mortalidade associada a ele é elevada. Em 60 a 70% dos casos, o adenocarcinoma de pâncreas acomete a cabeça pancreática, cursando, em sua maioria, com colestase (as custas do aumento de bilirrubina direta) e repercussões clínicas importantes no momento do diagnóstico². Assim, pelo fato da terapia curativa ser unicamente cirúrgica e com alta morbi-mortalidade, outras alternativas paliativas têm sido pesquisadas ao longo dos anos visando melhorar o prognóstico dos pacientes. Uma destas alternativas é a drenagem biliar pré operatória (DBPO), que objetiva diminuir o nível de bilirrubina pré-operatória, o que melhoraria a resistência do paciente ao procedimento cirúrgico, diminuindo, em teoria, as complicações pós-operatórias.

Ainda hoje não há consenso quanto ao uso de DBPO na rotina pré-operatória do câncer de cabeça de pâncreas. Assim, diante das discordâncias na literatura e na prática clínica, é imprescindível conhecer sobre a DBPO, suas vantagens e desvantagens, suas repercussões no quadro clínico e no prognóstico, à luz da medicina baseada em evidência, o que é o objetivo do presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Após obtenção de Termo de Consentimento Livre Esclarecido, a história do paciente foi obtida através de entrevista e análise do prontuário de internação no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As imagens foram obtidas junto ao setor de radiologia do Hospital mediante assinatura de termo de responsabilidade.

Revisão da literatura foi realizada após pesquisa dos termos de interesse na plataforma do PubMed e SciELO. Os resumos foram lidos pelos autores e aqueles que notoriamente tratavam do tema foram abordados de forma integral. Os artigos completos foram obtidos através do Portal de Periódicos CAPES do Ministério da Educação (Brasil), via Universidade Federal de Minas Gerais. Os artigos indisponíveis no portal foram solicitados via biblioteca da Associação Médica de Minas Gerais, através de acesso de associado da Sociedade dos Acadêmicos de Medicina de Minas Gerais. Após a leitura dos artigos, os autores avaliaram cuidadosamente as referências bibliográficas de cada um em busca de outros estudos relevantes ao tema.

RELATO DE CASO

Paciente A.H.D., sexo masculino, 71 anos, admitido

na enfermaria do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com queixa de vômitos há 15 dias associados a icterícia colestática. Refere dor 4/10 e histórico de tabagismo. Nega etilismo, alergias ou cirurgias prévias. Apresentou, ao exame, icterícia (4+/4+) com hepatomegalia (fígado palpável a 2 centímetros do rebordo costal direito), sem outras alterações. História pessoal de Hipertensão Arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2, em uso por via oral de Enalapril 10 mg 12/12h, Metformina 1700 mg/dia e Hidroclorotiazida 25mg/dia. Revisão laboratorial inicial está resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Revisão laboratorial à admissão

Exame	Resultado	Valor de Referência
PCR (mg/L)	34,79	<10
Bilirrubinas totais (mg/dL)	38,84	0,2 a 1,3
Bilirrubina direta (mg/dL)	34,79	0,0 a 0,3
Bilirrubina indireta (mg/dL)	4,05	0,0 a 1,1
Ureia (mg/dL)	36	19 a 43
Creatinina (mg/dL)	0,69	0,70 a 1,30
Potássio (mmol/L)	5,5	3,5 a 5,1
Sódio (mmol/L)	110	137 a 145
Glicose (mg/dL)	233	55 a 99
Amilase (U/L)	89	30 a 110
Lipase (U/L)	258	23 a 300
Atividade de protrombina (%)	69	70 a 110
RNI	1,27	
Plaquetas (/μL)	404.000	150.000 a 450.000

PCR: proteína C reativa; RNI: = razão normalizada internacional.

Submetido a ressonância magnética do abdome que mostrou tumoração na cabeça do pâncreas, em processo uncinado, compatível com neoplasia primária - provável adenocarcinoma pancreático - medindo 24x19mm. Plano de clivagem bem definido com artéria mesentérica superior e em contato inferiormente com veia mesentérica superior. Lesão causa obstrução e dilatação de vias

biliares intra e extra-hepáticas, com colédoco de 15mm de diâmetro. Realizou tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve que confirmou lesão expansiva no

processo uncinado do pâncreas, determinando dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, sem outros achados (Figura 1).

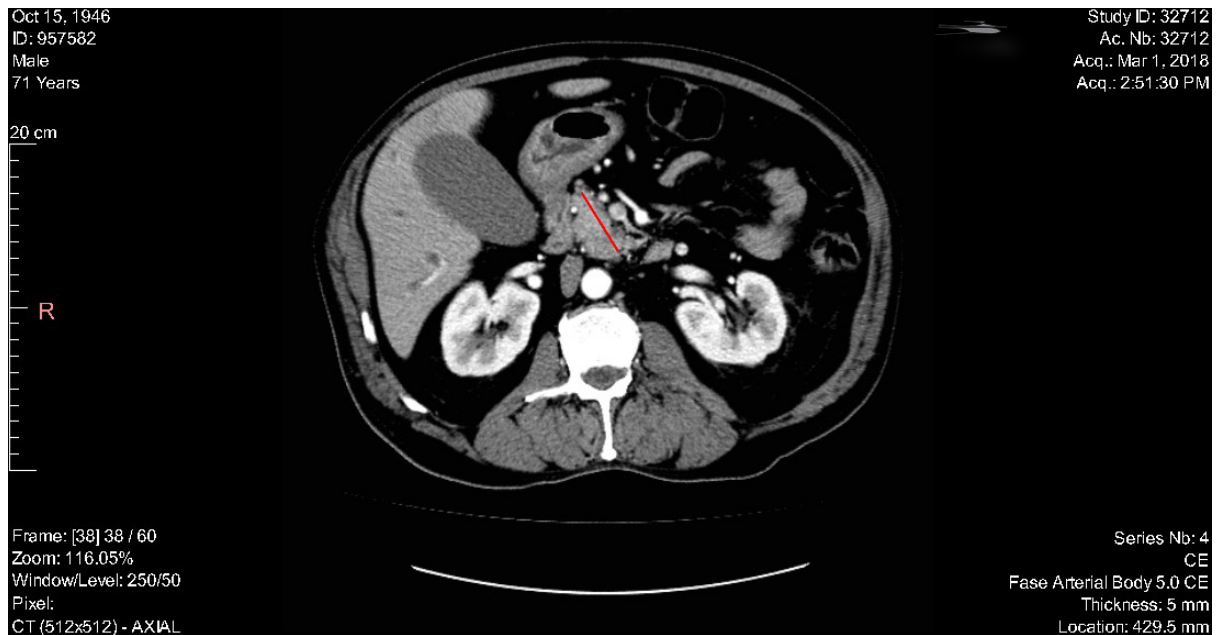


Figura 1: Tomografia computadorizada de abdome mostrando lesão expansiva no processo uncinado do pâncreas (extensão representada pelo traço em vermelho)

Médico plantonista sugeriu suporte clínico de icterícia com drenagem biliar pré-operatória. Equipe cirúrgica, por outro lado, optou por procedimento resolutivo precocemente (cirurgia de Whipple), sendo iniciado antibioticoprofilaxia com Amoxicilina + Clavulanato. Laparotomia revelou pequena quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, via biliar extra-hepática dilatada, fígado de aspecto colostático (sem lesões suspeitas) e lesão endurecida em cabeça de pâncreas. Realizada gastrectomia distal, duodeno-pancreatectomia cefálica e colecistectomia com reconstrução por meio de anastomose pancreato-jejunal e colédoco-jejunal, além de gastro-jejunostomia. Procedimento finalizado com colocação de dreno em território pancreático, sem intercorrências. Paciente encaminhado ao CTI com suporte ventilatório.

Evoluiu bem no pós-operatório (PO), com queda progressiva das bilirrubinas, bem como a dosagem da amilase no dreno. Extubado ainda no 1ºDPO, apresentando diurese preservada. Deixou o CTI no 2ºDPO para seguimento na enfermaria. Teve alta no 11º dia de pós-operatório, sem complicações.

DISCUSSÃO

Diante de quadro colostático grave, a equipe que realizou o exame inicial se viu diante de importante decisão a ser tomada: realizar drenagem biliar pré-

operatória (DBPO) para alívio da colestase e posterior cirurgia definitiva ou operação resolutiva precoce?

Colestase no câncer de cabeça de pâncreas

Câncer pancreático é, atualmente, a quarta causa de morte por câncer em países ocidentais, com incidência de 10-15 casos por 100.000 habitantes. Dentre os fatores de risco, encontram-se, principalmente, o tabagismo, diabetes, obesidade¹, pancreatites crônicas, histórico de câncer de pâncreas na família ou outra síndrome cancerígena familiar³. Já entre os fatores protetores, pode-se citar a ingestão de frutas e verduras⁴, a prática de atividades físicas regulares e, possivelmente, o uso de drogas antiinflamatórias não esteroides⁵. A ocorrência da neoplasia pancreática é rara em indivíduos com menos de 50 anos e a incidência aumenta com a idade.

Quanto ao diagnóstico histológico, a maioria dos cânceres pancreáticos são adenocarcinomas de origem ductal, encontrados ao diagnóstico em fases avançadas, com invasão vascular e metástases linfáticas. As manifestações clínicas dependem do tamanho e da localização do tumor, sendo que as neoplasias que acometem a cabeça do pâncreas, por levarem a obstruções biliares, podem cursar com uma maior diversidade de sinais e sintomas¹. Não existem achados clínicos específicos e relacionados diretamente à neoplasia de cabeça de pâncreas, mas algumas condições associadas podem indicar a presença do câncer, como o diabetes de

início tardio ou episódio de pancreatite aguda. Achados gerais como icterícia (82%), dor (72%) e perda de peso (92%) são sintomas clássicos³. A obstrução dos ductos biliares leva ao quadro icterício, devido ao aumento desproporcional da bilirrubina direta e da fosfatase alcalina no sangue. Consequentemente, esses pacientes podem cursar com colúria e acolia fecal. O prurido é um sintoma típico, secundário ao aumento dos níveis de bilirrubina no sangue. O aparecimento de hematomas e anorexia podem estar presentes, pois as funções hepáticas ficam comprometidas com o avançar da doença³.

Diante disso, no exame físico, os sinais mais sugestivos de neoplasia que o médico deve se atentar são: icterícia, perda ponderal e hematomas, todos secundários à colestase causada pela massa tumoral. A palpação não dolorosa da vesícula biliar distendida em um paciente icterício (Sinal de Courvoisier) tem especificidade de 83% a 90% para obstrução biliar, mas somente 26% a 55% indicam obstrução maligna⁶. Sendo assim, presença desse sinal fortalece a hipótese de tumor, mas sua ausência, não exclui tal diagnóstico. Além disso, o fígado pode encontrar-se aumentado em fases mais avançadas, bem como a presença de linfadenopatia supraclavicular esquerda (nódulo de Virchow) e tromboflebitides superficiais recorrentes (sinal de Trousseau). São indicativos de prognóstico ruim: dor abdominal, ascite, linfonodos supraclaviculares endurecidos, rápida perda de peso e dor lombar persistente³.

As restritas manifestações clínicas que, em geral, acontecem mais tardiamente, explicam o fato do diagnóstico ser dado em fases mais avançadas da doença. A presença de história clínica e exame físico sugestivos e níveis séricos aumentados de bilirrubina e fosfatase alcalina sustentam a hipótese de carcinoma pancreático, mas não confirmam o diagnóstico. Nível elevado do marcador tumoral CA 19.9 também corrobora tal hipótese em pacientes sintomáticos e pode ser usado no estabelecimento do prognóstico nesses casos⁷. Entretanto, o CA 19.9 não tem boa sensibilidade (50-75%) e especificidade (83%) no rastreamento de pacientes assintomáticos.

Assim, diante da suspeita, deve-se submeter o paciente a um exame de imagem que tem como objetivo definir o local do tumor, a sua ressecabilidade e a

presença de metástases à distância. Pode-se solicitar a ultrassonografia do fígado, vias biliares e pâncreas ou a tomografia computadorizada de abdome com múltiplos detectores - deve-se dar preferência a esta última tendo em vista sua maior sensibilidade e a possibilidade de analisar a presença de metástases à distância e o envolvimento arterial e venoso, fundamentais para o estadiamento tumoral⁸. Caso a suspeita clínica de malignidade continue, diante do resultado inconclusivo ou negativo da tomografia computadorizada, deve-se evoluir na propedêutica e solicitar a ultrassonografia endoscópica. Alguns autores sugerem que a biópsia por aspiração com agulha fina guiada por ultrassom deve ser indicada em pacientes que não são candidatos à cirurgia⁹. Pacientes com doença ressecável candidatos à cirurgia podem ser submetidos a cirurgia definitiva sem confirmação histológica pré-operatória. A ressonância magnética não é indicada amplamente, tendo em vista sua baixa sensibilidade¹. Já a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é indicada nos casos em que os outros exames são inconclusivos ou a suspeita de malignidade é alta, além de ser útil na palição, com a colocação de stents para aliviar a obstrução biliar¹⁰.

O estadiamento é fundamental e deve ser feito com o objetivo de definir os candidatos ao procedimento cirúrgico. Ele é baseado no tamanho do tumor, no acometimento vascular e linfonodal e na presença de metástase à distância, sendo que esses três quesitos são responsáveis por enquadrar o paciente dentro das três possíveis categorias clínicas: ressecáveis, localmente avançados ou metastizados (Tabela 2). Os fatores que tornam o tumor irressecável são: infiltração em órgãos adjacentes ou estruturas vasculares como veia cava inferior, aorta, tronco celíaco, veia e artéria mesentérica superior (VMS e AMS, respectivamente), observadas com o auxílio de exame de imagem como a tomografia computadorizada com múltiplos detectores, além de oclusão da união da veia porta com a VMS ou AMS e oclusão ou trombo na AMS¹¹. Estudos recentes demonstraram que uma medida pré-operatória que se mostrou benéfica para o melhor prognóstico foi indicar a adjuvância, ou seja, o paciente ser submetido a quimioterapia sistêmica combinada à radiação (IC de 95%: 1,582 - 1,973; p=0,0001)¹².

Tabela 2 - Estadiamento do tumor de pâncreas

Estágio	Tumor	Linfonodos	Metástase	Classificação clínica
0	Tis	N0	M0	Ressecável
IA	T1	N0	M0	Ressecável
IB	T2	N0	M0	Ressecável
IIA	T3	N0	M0	Ressecável
IIB	T1-T3	N1	M0	Localmente avançados
III	T4	Qualquer N	M0	Localmente avançados
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Metastizados

Legenda: T: tumor primário; Tis: in situ; T1: tumor limitado ao pâncreas e \leq 2 cm; T2: tumor é limitado ao pâncreas com mais de 2 cm; T3: tumor além do pâncreas e não envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior; T4: tumor envolve tronco celíaco e artéria mesentérica superior; N: nodos linfáticos regionais; N1: metástase linfática regional; M0: sem metástase à distância; M1: metástase à distância.

A única terapia curativa, quando possível, é a ressecção radical. Contudo, devido ao fato de que a maioria dos diagnósticos são feitos em estágios avançados da doença, esse procedimento só é feito em 15% a 20% dos pacientes¹⁰. A cirurgia clássica de Whipple, duodenopancreatectomia original, envolve a remoção da cabeça e processo uncinado do pâncreas, duodeno e porção proximal do jejuno (6 a 15 cm), vesícula biliar, ducto biliar comum e hemigastrectomia distal (Figura 2). As anastomoses ocorrem em três pontos: (1) coto pancreático ligado à parte mais proximal do jejuno, (3) ducto hepático comum ligado à porção medial do jejuno e (4) coto gástrico à porção mais distal do jejuno (Figura 3). Em outra técnica, a duodenopancreatectomia com preservação do piloro, tem-se a primeira porção duodenal justa-pilórica utilizada para a reconstrução do trânsito. Estudo que comparou as duas técnicas em uma coorte de 170 pacientes com tumores de pâncreas e peri-ampulares mostrou que não houve diferença quanto ao procedimento cirúrgico, morbi-mortalidade e evolução pós-operatória¹³. Ainda assim, há autores que sustentam a opinião de que a cirurgia de Whipple garante melhor margem oncológica e menor incidência de retardo de esvaziamento gástrico pós-operatório. Outros, acreditam que a segunda técnica oferece a mesma sobrevida e benefícios, mas com menor tempo cirúrgico e redução da perda de sangue, diminuindo a necessidade de hemotransfusão⁸. Em ambos os casos, os riscos cirúrgicos incluem: fístula pancreática, retardo no esvaziamento gástrico, abscesso intra-abdominal, hemorragia, diabetes, infecção da ferida operatória e insuficiência pancreática exócrina¹. Existem ainda outras técnicas cirúrgicas para abordar tumores localizados no pâncreas, mas as duas citadas são as mais indicadas para câncer localizados na cabeça do pâncreas³. Alguns estudos randomizados tiveram resultados inconsistentes quando analisaram a eficácia da quimiorradioterapia e da quimioterapia adjuvante¹, mas por não se tratar do objetivo do presente trabalho, este tema não será abordado em detalhes.

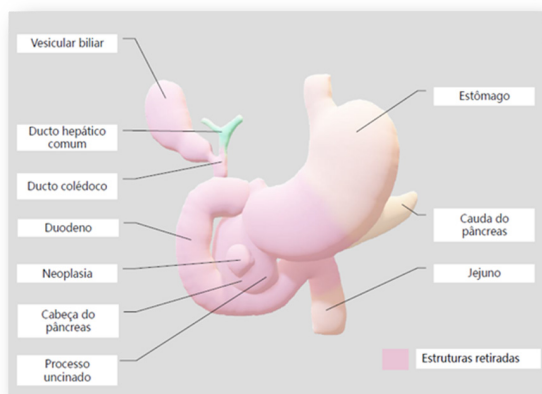


Figura 2: Cirurgia de Whipple - demarcação das estruturas a serem retiradas

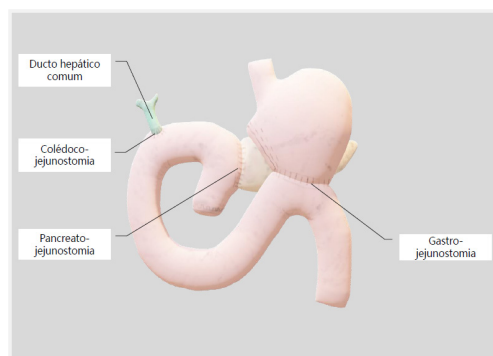


Figura 3: Cirurgia de Whipple - resultado final

Histórico e técnicas disponíveis

A discussão a respeito da drenagem biliar pré-operatória é antiga. Whipple e colegas descreveram, ainda em 1935, que o estado nutricional desfavorável em pacientes com obstrução e icterícia importante poderia levar a redução na tolerância do paciente à remoção de tumores na ampola de Vater. A cirurgia por eles proposta, à época, consistia em anastomose entre a vesícula biliar e o estômago com posterior ressecção tumoral (3 a 4 semanas depois)¹⁴. Técnica menos invasiva surgiu em 1960 com McCune propondo a CPER, reduzindo significativamente o trauma cirúrgico¹⁵. Já em 1974, Molnar e Stockum¹⁶ descreveram a técnica da drenagem biliar percutânea transhepática (DBPT), com menor morbidade e mortalidade¹⁷. Esta técnica consiste na realização de colangiografia percutânea e posterior cateterização do ducto biliar dilatado com agulha, inserção de fio guia, retirada da agulha e introdução do catéter com retirada do guia¹⁸.

A escolha do método, dentre os citados, depende primariamente do cirurgião e dos materiais disponíveis¹⁹. DBPT parece ser vantajoso em relação à CPER, embora não haja estudo clínico controlado e randomizado que suporte essa relação²⁰. Hong et al.²¹ da Coreia do Sul realizaram estudo retrospectivo buscando avaliar custo-benefício comparando DBPT e CPER. A queda diária no valor da bilirrubina foi maior no grupo submetido à DBPT. A taxa de complicações foi igual em ambos, embora CPER tenha apresentado pancreatite com maior frequência (atrasando a cirurgia definitiva). Não houve diferença significativa quanto ao custo ou hospitalização total entre os métodos²¹. Atualmente, há uma preferência por se utilizar CPER em pacientes com obstruções distais (tais como tumores da cabeça do pâncreas ou da via biliar distal) e DBPT em obstruções proximais (como o carcinoma hilar). O uso de CPER como técnica diagnóstica e terapêutica associada vêm diminuindo com o advento de técnicas não invasivas de imagem, capazes de, ao mesmo tempo, avaliar a extensão do tumor local e a presença de metástases à distância²². Assim, em países desenvolvidos, CPER é considerada obsoleta como método diagnóstico.

Vantagens

Grande entusiasmo sucedeu as primeiras publicações a respeito das novas e menos invasivas técnicas de drenagem biliar no final da década de 70. Nakayama et al.²³ descreveram em 1978 estudo cuja mortalidade operatória caía de 28% para 8% em pacientes drenados antes da cirurgia. Este achado foi reforçado por outros cinco estudos não-randomizados que demonstraram claros benefícios na morbi-mortalidade relacionados à DBPO²⁴⁻²⁸. Os resultados faziam sentido no campo teórico, já que inúmeros estudos comprovaram maior morbi-mortalidade após cirurgia em pacientes com icterícia obstrutiva. A correlação entre hiperbilirrubinemia e falência renal, sepse e endotoxemia sistêmica com coagulação intravascular já estava provada²⁹⁻³¹. Outros estudos posteriores demonstraram ainda mais prejuízos relacionados à obstrução biliar. Testes em animais relacionaram esta à redução dos sais biliares no trato intestinal, alterações na flora intestinal e dano à mucosa com aumento da permeabilidade^{32,33}. Efeitos imunológicos e inflamatórios relacionados mostraram aumento na probabilidade de infecções bacterianas e metástases tumorais, efeitos relacionados à endotoxemia e não à hiperbilirrubinemia propriamente³⁴.

Com base nesses achados, estudos posteriores encontraram melhora na função hepática após a drenagem biliar, com redução da endotoxemia e dos efeitos relacionados³⁵⁻³⁸. É indicado período mínimo de 4 a 6 semanas após a drenagem, em pacientes com obstrução prolongada, para observar-se a normalização da função hepática e da coagulação, antes da realização da cirurgia definitiva³⁹.

Desvantagens

Apesar do entusiasmo inicial com base nos estudos retrospectivos e em modelos animais, análises prospectivas se faziam necessárias para a comprovação dos benefícios das drenagens menos invasivas. O primeiro nesse campo, realizado por Hatfield et al.⁴⁰ em 1982 com 57 pacientes em 2 grupos randomizados trouxe dúvidas em relação aos resultados prévios. Os pesquisadores não encontraram diferenças significativas no grupo submetido à DBPO em relação à operação sem drenagem. Não apenas isso, o alto índice de complicações relacionados exclusivamente à drenagem acendeu o alerta quanto ao uso do método. O estudo relatou casos de dor ou desconforto abdomino-torácico, vazamento de bile no peritônio, peritonite, colangite, falência renal secundária à perda de bile, perda de eletrólitos, sangramento e pneumonia no grupo estudado⁴⁰.

Os resultados do estudo de Hatfield et al.⁴⁰ foram depois confirmados em testes em cães submetidos à inserção de endopróteses biliares, cursando com

contaminação biliar e inflamação crônica e significativa do trato biliar. A inflamação resultou em fibrose e espessamento do ducto que permaneceu até 2 meses após a retirada das endopróteses⁴¹. McPherson et al.⁴² encontraram, em estudo randomizado, resultados ainda mais destoantes daqueles obtidos nos estudos não-randomizados: a mortalidade foi maior em indivíduos drenados (32%) do que naqueles não drenados (19%) via DBPT ($p < 0.05$)⁴².

De todos os estudos, os resultados mais alarmantes talvez tenham sido descritos por Povoski et al.⁴³. Os pesquisadores avaliaram, retrospectivamente múltiplas variáveis pré-, intra- e pós-operatórias provenientes de 240 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia quanto a quatro desfechos: complicações gerais, complicações infecciosas, abscessos intra-abdominais e mortalidade pós-operatória. As análises mostraram que DBPO é fator de risco independente para todos estes desfechos, sendo a mortalidade quatro vezes maior neste grupo em relação ao controle. A conclusão do grupo é a de que a drenagem deve ser evitada sempre que possível em pacientes com tumores pancreáticos potencialmente ressecáveis, devendo estes se submeterem a ressecção definitiva tão logo seja possível⁴³. As conclusões de Povoski foram confirmados por estudos posteriores utilizando diferentes métodos⁴⁴⁻⁴⁸.

Custo-benefício

As limitações técnicas e financeiras são inerentes à prática médica e, embora em condições ideais estas questões não devam influenciar a decisão terapêutica, a realidade em países em desenvolvimento, como o Brasil, impede a total independência desses fatores. O Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG é centro de referência em tratamento de afecções do aparelho digestivo, o que possibilitou rápida intervenção definitiva no caso apresentado. Há uma relação inversamente proporcional entre o volume institucional de grandes cirurgias oncológicas e a morbi-mortalidade decorrente destas, sendo este um dos fatores-chave para a centralização de procedimentos complexos^{49,50}. Birkmeyer et al.^{51,52} documentaram altas taxas de morbi-mortalidade associada a pancreaticoduodenectomia realizada fora de centros de referência, fato que justifica o atraso da cirurgia até que vaga esteja disponível em centros especializados. Os achados deste grupo foram confirmados por outros estudos abordando o mesmo tema⁵³⁻⁵⁶.

Assim, o contexto do atendimento e a disponibilidade de centros de referência são importantes fatores a serem considerados, haja vista as longas filas de espera por procedimentos complexos no Sistema Único de Saúde. A logística em termos de referenciamento, a lista de espera, a necessidade de outros procedimentos diagnósticos ou de quimioterapia pré-operatória devem

pesar na decisão do custo-benefício da DBPO⁵⁷. Pisters et al.^{58,59} suportaram esse argumento ao justificar a DBPO como forma de ganhar tempo para o devido referenciamento, além de não demonstrar risco maior de complicações pós-operatórias após CPER com colocação de Stent.

Ainda nesse aspecto, estudo de Pitt e colegas da UCLA buscou associar os benefícios teóricos da DBPO ao aumento dos custos hospitalares e tempo de internação. Os resultados do grupo não só reforçam a indiferença significativa encontrada nos estudos randomizados em relação à morbi-mortalidade como alertaram para o importante aumento nos custos da DBPO. Segundo o estudo, não houve diferença no tempo de hospitalização pós-operatória ou permanência na UTI entre os grupos avaliados, mas o tempo total de internação (considerando o período pré-cirurgia definitiva) foi 8 dias maior no grupo drenado. O custo extra estimado pelos pesquisadores foi em torno de US\$8.140,00 (valores de 1985) considerando o procedimento de drenagem e a internação prolongada⁶⁰.

Mais recentemente, Morris et al.⁶¹ da *University College London* publicaram estudo comparando custo-benefício da DBPO utilizando como parâmetro a medida em QALYs (*quality-adjusted life years*). Os achados do grupo confirmaram o exposto por Pitt et al.⁶⁰, embora com valores mais modestos: DBPO aumentaria o custo de hospitalização em cerca de £2.554,00 (valores de 2012), em comparação com a cirurgia precoce. Além disso, a avaliação dos benefícios em QALYs favoreceu a cirurgia direta, devido às complicações da DBPO. Por fim, os autores reforçam que esse valor pode ser ainda maior, se considerados os gastos extra-hospitalares relacionados à hospitalização prolongada (como impactos em parentes ou empregos)⁶¹.

Estudo multicêntrico

Os resultados destoantes entre os modelos teóricos e retrospectivos e os prospectivos randomizados podem ser explicados por limitações metodológicas, especialmente nos estudos mais antigos. Nesse contexto, um grande estudo multicêntrico tentou avaliar, de forma prospectiva e randomizada, o tema em busca de uma definição. Trata-se do *Drainage vs. direct Operation (DROP-trial)*, liderado por van de Gaag et al.⁶². Desenhado em 2007⁶² e publicado em 2010⁶³ no NEJM, o estudo que envolveu 13 hospitais holandeses acompanhou 202 pacientes separados em dois grupos randomizados: um submetido à drenagem via CPER e outro à operação precoce. O grupo encontrou taxa de complicações graves de 74% no grupo drenado contra 39% no controle, além de hospitalização em média 2 dias maior e o dobro de readmissões no grupo da CPER. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos. Os autores concluíram que a drenagem em câncer de cabeça de pâncreas aumenta a taxa de complicações⁶³.

Meta-análises e revisões

A primeira meta-análise no assunto é de 2002, quando Sewnath et al.⁶⁴ avaliaram 302 pacientes de 5 estudos randomizados e 2.853 pacientes de 18 estudos de coorte. O grupo concluiu que DBPO não traz benefícios em relação à cirurgia precoce, além de estar associada a maior morbidade e, portanto, não deve ser feita de rotina⁶⁴. Da mesma forma, Wang et al.⁶⁵ realizaram meta-análise em 2008 para a Cochrane, repetindo-a em 2012 após os estudos de van de Gaag et al., reunindo um total de 520 pacientes em 6 estudos. O resultado em ambas as revisões foi o mesmo: não foi encontrada diferença entre a mortalidade ou duração da hospitalização em ambos os grupos, mas DBPO está associada com aumento na taxa de morbidades graves (OR 1.66; IC 95% 1.28 - 2.16; P = 0.0002) e, portanto, não deve ser feita fora dos estudos não-randomizados. Os autores ressaltam ainda que, pelos estudos, não foi possível definir a duração ideal da drenagem ou o tempo entre esta e a cirurgia, além de apontar que todos os 6 estudos possuíam um alto risco para viés. Além disso, não houve diferença nos resultados quando comparados DBPT e CPER⁶⁵⁻⁶⁷.

A concordância entre os estudos durou até 2016, quando Moole et al.⁶⁸ realizaram meta-análise com 3.532 pacientes em 26 estudos e concluíram que DBPO, especialmente CPER, estaria relacionada a menor taxa de morbidades que o grupo submetido à cirurgia precoce (OR 0.48; IC 95% 0.32 - 0.74). Esta revisão, ao contrário das anteriores, incluíram no método, além dos estudos prospectivos randomizados, todos os demais dados disponíveis sobre o tema, inclusive aqueles de coorte prospectiva, observacional e retrospectivos. A meta-análise sugere que DBPO pode ser utilizada em pacientes selecionados, como aqueles com tumores irresssecáveis, com risco cirúrgico elevado, pacientes com atrasos na cirurgia e submetidos a terapias neoadjuvantes⁶⁸.

Apesar dos achados desta última meta-análise, a 3ª Conferência St. Gallen em Câncer Gastrointestinal da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTEC) discutiu, no final de 2016, temas controversos no tratamento primário do câncer pancreático e chegou a recomendação semelhante à das análises da Cochrane. 54% dos conferencistas concordaram que a DBPO deve ser restringida a pacientes com colangite e níveis extremamente elevados de bilirrubina, enquanto 81% consideram correto evitar DBPO em qualquer situação caso a ressecção definitiva possa ser feita dentro de uma semana⁶⁹.

Quando indicar?

Na falta de consenso entre os estudos, faz-se necessário avaliar a qualidade dos dados disponíveis para adequar a prática médica às evidências. Nesse sentido,

é bem aceita a classificação de níveis de evidência de estudos da seguinte forma (em ordem crescente): relatos de casos, estudos caso-controle, estudos observacionais prospectivos, ensaios clínicos randomizados e, por fim, meta-análises. O estudo multicêntrico e randomizado de van de Gaag et al. e as meta-análises da Cochrane, representam, portanto, o grau mais elevado de evidência científica para fundamentar a prática. As revisões e meta-análises da Cochrane são conhecidos por seu elevado padrão de qualidade e histórico de atuação na implantação de uma Medicina baseada em evidências. Os resultados destoantes da meta-análise de Moole et al.⁶⁸ baseiam-se em estudos com menor nível de evidência do que aqueles selecionados pelos pesquisadores da Cochrane e isso pode ter influenciado a conclusão no sentido pró-DBPO. Assim, os autores da presente revisão acreditam, após extensa avaliação no tema, que as evidências atuais tendem no sentido de limitar o uso da DBPO na rotina cirúrgica em pacientes com tumores ressecáveis.

Os estudos e as evidências comparativas citadas dizem respeito a um perfil bem definido de paciente: indivíduo com tumor ressecável de cabeça de pâncreas, colestase e boa condição operatória à admissão. Esse perfil, no entanto, corresponde a menos de 20% dos pacientes com câncer pancreático⁷⁰. Esta revisão e, até onde os autores estão cientes, nenhum dos demais estudos pretende propor a proscrição da DBPO como artefato terapêutico em casos selecionados. Drenagem biliar pré-operatória é ainda utilizada em muitos serviços quando há planejamento de quimio-radioterapia neoadjuvantes, alto risco cirúrgico pré-operatório, colangite pré-existente, alterações importantes na função hepática, desnutrição grave e, talvez mais importante em nosso meio, longo tempo de espera para cirurgia em função da insuficiência de leitos ou atraso no encaminhamento para centros especializados⁷¹⁻⁷⁵. Tumores irresssecáveis que demandam drenagem biliar paliativa estão fora do escopo desta revisão^{76,77}. As vantagens e desvantagens da DBPO estão sumarizadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Vantagens e desvantagens da DBPO

Vantagens da DBPO	Desvantagens da DBPO
Queda da mortalidade pré-operatória* Redução da hiperbilirrubinemia Redução da endotoxemia Permite maior tempo para encaminhamento Útil com radio-quimioterapia neoadjuvantes Permite tempo para condições cirúrgicas ideais Alívio da colestase em tumores irresssecáveis	Sem alterações significativas no prognóstico Efeitos colaterais exclusivos da drenagem Maior risco de colangite Maior mortalidade** Aumento no tempo e nos custos de internação** Maior taxa de readmissão

* Dados apontados por alguns estudos não-randomizados que não foram confirmados ou foram refutados por estudos posteriores.

** Dados apontados por estudos randomizados que não foram confirmados ou foram refutados por estudos posteriores.

CONCLUSÕES

A utilização de drenagem biliar pré-operatória é ainda motivo de discordância na literatura. À luz das evidências atuais e considerando os estudos prospectivos randomizados já publicados, os autores concluem que DBPO não deve ser realizada na rotina em pacientes com tumor de cabeça de pâncreas ressecável quando a cirurgia definitiva estiver disponível em até uma semana em centro de referência. O efeito da DBPO demoram cerca de

4 semanas para se justificar e este atraso pode resultar na perda do período ideal de ressecabilidade do tumor, além de estar associado a maior taxa de complicações. Não há evidência de alteração na mortalidade perioperatória relacionados à DBPO. Esta não deve, no entanto, ser proscrita da prática clínica, estando indicada em casos de colangite, contra-indicações à cirurgia imediata, uso de terapia neoadjuvante e, importante em nosso meio, indisponibilidade de cirurgia precoce em centro de referência.

Agradecimentos: Os autores agradecem ao Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Minas Gerais, à equipe da Liga Acadêmica de Gastroenterologia e Hepatologia da UFMG e ao Liver Center at UFMG. Agradecemos ao Daniel F. Teixeira pelas imagens que ilustram esse artigo.

REFERÊNCIAS

1. Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2006;73:485-92. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2006/0201/p485.html>.
2. Modolell I, Guarner L, Malagelada J. Varieties of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol*. 1999;10(suppl 4):S82-S84. doi: 10.1093/annonc/10.suppl_4.S82.
3. Takada T. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(1):1-1. doi: 10.1007/s00534-007-1273-y.
4. Nutritional aspects of the development of cancer: report of the Working Group on Diet and Cancer of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. *Rep Health*

- Soc Subj (Lond). 1998;48:i-xiv, 1-274.
5. Anderson K, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(15):1168-71.
 6. McGee SR. Palpation and percussion of the abdomen. In: Evidence based physical diagnosis. Philadelphia: Saunders; 2001. p.601-4.
 7. Malesci A, Montorsi M, Mariani A, Santambrogio R, Bonato C, Bissi O, et al. Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients. *Pancreas.* 1992;7(4):497-502.
 8. Amico EC, Barreto JSS, Medeiros Dantas-Filho A, Araujo-Filho I. Diagnóstico, estadiamento e tratamento cirúrgico do adenocarcinoma de pâncreas. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2008;21(4):192-200. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202008000400008>.
 9. Chang K, Nguyen P, Erickson R, Durbin T, Katz K. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1997;45(5):387-393. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(97\)70149-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(97)70149-4).
 10. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese J. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2004;363(9414):1049-57. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15841-8.
 11. Aksoy E, Ulas M, Colakoglu M, Ozer I, Bostanci E, Akoglu M. Unresectable pancreatic adenocarcinoma with complete clinical response following chemoradiotherapy. *Turkish J Surg.* 2015;31(1):49-51. doi: 10.5152/UCD.2014.2210.
 12. Johnston W, Hoen H, Cassera M, Newell P, Hammill C, Hansen P, et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB.* 2016;18(1):21-28. doi: 10.1016/j.hpb.2015.07.009.
 13. Tran K, Smeenk H, van Eijck C, Kazemier G, Hop W, Greve J, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard whipple procedure. *Ann Surg.* 2004;240(5):738-45. doi: 10.1097/01.sla.0000143248.71964.29.
 14. Whipple A, Parsons W, Mullins C. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763-79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1391173/>.
 15. McCune W, Shorb P, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Gastrointest Endosc.* 1988;34(3):278-80. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(88\)71332-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(88)71332-2).
 16. Molnar W, Stockum A. Relief of obstructive jaundice through percutaneous transhepatic catheter - a new therapeutic method. *Am J Roentgenol.* 1974;122(2):356-67. doi: 10.2214/ajr.122.2.356.
 17. Wong J, Krippaehne W, Fletcher W. Percutaneous transhepatic biliary decompression. *Am J Surg.* 1984;147(5):615-7. doi: 10.1016/0002-9610(84)90125-9.
 18. Ferrucci J, Mueller P, Harbin W. Percutaneous transhepatic biliary drainage: technique, results, and applications. *Radiology.* 1980;135(1):1-13. doi: 10.1148/radiology.135.1.7360943.
 19. Sohn T, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg.* 2000;4(3):258-68. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(00\)80074-8](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(00)80074-8).
 20. Wang C, Xu Y, Lu X. Should preoperative biliary drainage be routinely performed for obstructive jaundice with resectable tumor? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2(5):266-71. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.09.01
 21. Hong S, Jang J, Kang M, Han I, Kim S. Comparison of clinical outcome and cost-effectiveness after various preoperative biliary drainage methods in periampullary cancer with obstructive jaundice. *J Korean Med Sci.* 2012;27(4):356-62. doi: 10.3346/jkms.2012.27.4.356.
 22. de Groen P, Gores G, LaRusso N, Gunderson L, Nagorney D. Biliary tract cancers. *New Engl J Med.* 1999;341(18):1368-78. doi: 10.1056/NEJM199910283411807.
 23. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract: technique and results in 104 cases. *Gastroenterology.* 1978;74(3):554-9. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(78\)90295-0/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(78)90295-0/pdf).
 24. Takada T, Hanyu F, Kobayashi S, Uchida Y. Percutaneous transhepatic cholangial drainage: direct approach under fluoroscopic control. *J Surg Oncol.* 1976;8(1):83-97. <https://doi.org/10.1002/jso.2930080113>.
 25. Gobien R, Stanley J, Soucek C, Anderson M, Vujic I, Gobien B. Routine preoperative biliary drainage: effect on management of obstructive jaundice. *Radiology.* 1984;152(2):353-56. doi: 10.1148/radiology.152.2.6739798
 26. Denning D, Ellison E, Carey L. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg.* 1981;141(1):61-65. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(81\)90013-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(81)90013-1).
 27. Norlander A, Kalin B, Sundblad R. Effect of percutaneous transhepatic drainage upon liver function and postoperative mortality. *Surg Gynecol Obstet.* 1982;155(2):161-6.
 28. Gundry S, Strodel WE, Knol JA, Eckhauser FE, Thompson NW. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg.* 1984;119(6):703-8. doi:10.1001/archsurg.1984.01390180065011.
 29. Williams R, Elliott DW, Zollinger RM. The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch Surg.* 1960;81(2):334-40. doi: 10.1001/archsurg.1960.01300020162022.
 30. Allison M, Prentice C, Kennedy A, Blumgart L. Renal function and other factors in obstructive jaundice. *Brit J Surg.* 1979;66(6):392-7. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800660606>.
 31. Bailey M. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Brit J Surg.* 1976;63(10):774-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800631011>.
 32. Kawarada Y, Higashiguchi T, Yokoi H, Vaidya P, Mizumoto R. Preoperative biliary drainage in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(4):300-7. doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3.
 33. Parks R, Clements W, Smye M, Pope C, Rowlands B, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Brit J Surg.* 1996;83(10):1345-9. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800831007>.
 34. Tanaka N, Ryden S, Bergqvist L, Christensen P, Bengmark S. Reticulo-endothelial function in rats with obstructive jaundice. *Brit J Surg.* 1985;72(12):946-9. doi: 10.1002/bjs.1800721204.

35. Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, Kinoshita M, Takigawa T, Tsujimoto H, et al. Immunosuppression in the livers of mice with obstructive jaundice participates in their susceptibility to bacterial infection and tumor metastasis. *Shock*. 2010;33(5):500-6. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181c4e44a.
36. Gouma D, Coelho J, Fisher J, Schlegel J, Li Y, Moody F. Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. *Am J Surg*. 1986;151(4):476-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90107-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90107-8).
37. Martignoni M, Wagner M, Krähenbühl L, Redaelli C, Friess H, Büchler M. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2001;181(1):52-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00528-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00528-6).
38. Marcus S, Dobryansky M, Shamamian P, Cohen H, Gouge T, Pachter H, et al. Endoscopic biliary drainage before pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26(2):125-9.
39. Karsten T, Allemah J, Reinders M, van Gulik T, de Wit L, Verbeek P et al. Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. *Eur J Surg*. 1996;162(11):881-8.
40. Hatfield A, Terblanche J, Fataar S, Kernoff L, Tobias R, Harries-Jones A et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet*. 1982;23(8304):896-9.
41. Karsten T, Davids P, van Gulik T, Bosma A, Tytgat G, Klopper P, et al. Effects of biliary endoprosthesis on the extrahepatic bile ducts in relation to subsequent operation of the biliary tract. *J Am Coll Surg*. 1994;178(4):343-52.
42. McPherson G, Benjamin I, Hodgson H, Bowley N, Allison D, Blumgart L. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: The results of a controlled trial. *Brit J Surg*. 1984;71(5):371-375.
43. Povoski S, Karpel M, Conlon K, Blumgart L, Brennan M. Association of Preoperative Biliary Drainage With Postoperative Outcome Following Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 1999;230(2):131.
44. Morris-Stiff G, Tamijmarane A, Tan Y, Shapey I, Bhati C, Mayer A, et al. Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2011;9(2):145-149. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.10.008.
45. Hochwald S. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg*. 1999;134(3):261. doi: 10.1001/archsurg.134.3.261
46. Heslin M. A Preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg*. 1998;133(2):149. doi: 10.1001/archsurg.133.2.149
47. Sirinek K. Percutaneous transhepatic cholangiography and biliary decompression. Invasive, diagnostic, and therapeutic procedures with too high a price?. *Arch Surg*. 1989;124(8):885. doi: 10.1001/archsurg.1989.01410080015001.
48. Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini M, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1). doi: 10.1186/s12876-016-0460-1
49. van Heek N, Kuhlmann K, Scholten R, de Castro S, Busch O, van Gulik T, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection. *Ann Surg*. 2005;242(6):781-90. doi: 10.1097/01.sla.0000188462.00249.36
50. Jimenez R. Impact of Laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2000;135(4):409. doi: 10.1001/archsurg.135.4.409.
51. Birkmeyer J, Warshaw A, Finlayson S, Grove M, Tosteson A. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999;126(2):0178-0183. doi: 10.1016/S0039-6060(99)70152-2.
52. Birkmeyer J, Finlayson S, Tosteson A, Sharp S, Warshaw A, Fisher E. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 1999;125(3):250-256. doi: 10.1016/S0039-6060(99)70234-5.
53. Lieberman M, Kilburn H, Lindsey M, Brennan M. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*. 1993;222(5):638-45. doi: 10.1097/0000658-199511000-00006.
54. The Effects of Regionalization on Cost and Outcome for One General High-Risk Surgical Procedure. *Ann Surg*. 1995;221(1):43-9. doi: 10.1097/0000658-199501000-00005.
55. Gordon T, Bowman H, Tielsch J, Bass E, Burleyson G, Cameron J. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg*. 1998;228(1):71-8. doi: 10.1097/0000658-199807000-00011
56. Sosa J, Bowman H, Gordon T, Bass E, Yeo C, Lillemoe K, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 1998;228(3):429-438. doi: 10.1097/0000658-199809000-00016.
57. van der Gaag N, Kloek J, de Castro S, Busch O, van Gulik T, Gouma D. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J Gastroint Surg*. 2008;13(4):814-820. doi: 10.1007/s11605-008-0618-4.
58. Pisters P, Hudec W, Hess K, Lee J, Vauthey J, Lahoti S, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg*. 2001;234(1):47-55. doi: 10.1097/0000658-200107000-00008.
59. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Evans DB. Comment and perspective on Sewnath and colleagues' recent meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg*. 2003;237(4):594-595. doi: 10.1097/0000658-200304000-00024.
60. Pitt H, Gomes A, Lois J, Mann L, Deutsch L, Longmire W. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost?. *Ann Surg*. 1985;201(5):545-53. doi: 10.1097/0000658-198505000-00002.

61. Morris S, Gurusamy K, Sheringham J, Davidson B. Cost-effectiveness of preoperative biliary drainage for obstructive jaundice in pancreatic and periampullary cancer. *J Surg Res.* 2015;193(1):202-9. doi: 10.1016/j.jss.2014.07.060
62. van der Gaag N, de Castro S, Rauws E, Bruno M, van Eijck C, Kuipers E, et al. Preoperative biliary drainage for periampullary tumors causing obstructive jaundice; Drainage vs. (direct) Operation (DROP-trial). *BMC Surg.* 2007;7(1). doi: 10.1186/1471-2482-7-3.
63. van der Gaag N, Rauws E, van Eijck C, Bruno M, van der Harst E, Kubben F, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *New Engl J Med.* 2010;362(2):129-37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230.
64. Sewnath M, Karsten T, Prins M, Rauws E, Obertop H, Gouma D. A Meta-analysis on the Efficacy of Preoperative Biliary Drainage for Tumors Causing Obstructive Jaundice. *Ann Surg.* 2002;236(1):17-27. doi: 10.1097/00000658-200207000-00005
65. Wang Q, Gurusamy K, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub2
66. Fang Y, Gurusamy K, Wang Q, Davidson B, Lin H, Xie X et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Brit J Surg.* 2013;100(12):1589-96. doi: 10.1002/bjs.9260
67. Fang Y, Gurusamy K, Wang Q, Davidson B, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
68. Moole H, Bechtold M, Puli S. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1). doi: 10.1186/s12957-016-0933-2
69. Lutz M, Zaleberg J, Ducreux M, Aust D, Bruno M, Büchler M, et al. 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2017;79:41-9. 2018. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.022.
70. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut.* 2005;54(Suppl 5):1-16. doi: 10.1136/gut.2004.057059
71. Sewnath M, Birjmohun R, Gouma D. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(12):A51.
72. Roebuck D, Stanley P. External and internal-external biliary drainage in children with malignant obstructive jaundice. *Pediatr Radiol.* 2000;30(10):659-64. doi: 10.1007/s002470000267
73. Wig J, Kumar H, Suri S, Gupta N. Usefulness of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with surgical jaundice: a prospective randomised study. *J Assoc Phys India.* 2018;47(3):271-4.
74. Coates J. Negligible Effect of selective preoperative biliary drainage on perioperative resuscitation, morbidity, and mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg.* 2009;144(9):841. doi: 10.1001/archsurg.2009.152
75. Anderson F, Clarke D, Thomson S. Preoperative biliary stenting--a prequel to pancreatic resection in selected patients. *South Afr J Surg.* 2004;42(4):128-30.
76. Lai E, Mok F, Fan S, Lo C, Chu K, Liu C et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Brit J Surg.* 1994;81(8):1195-8. doi: 10.1002/bjs.1800810839
77. Kozarek R. Role of preoperative palliation of jaundice in pancreatic cancer. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci.* 2013;20(6):567-72. doi: 10.1007/s00534-013-0612-4.

Submetido em: 27.06.18

Aceito em: 15.09.18