

# Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre diagnóstico e tratamento da pancreatite aguda

*Isabela Soucin Maltoni<sup>I</sup>, Rafael Leite Pacheco<sup>II</sup>, Vicente Penido da Silveira<sup>I</sup>, Rodrigo Cesar de Sá Suetsugu<sup>I</sup>, Diego Adão Fanti Silva<sup>III</sup>, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca<sup>IV</sup>, Rachel Riera<sup>V</sup>*

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

## RESUMO

**Contexto:** A pancreatite aguda é uma inflamação aguda do pâncreas, na qual as enzimas digestivas pancreáticas são ativadas no parênquima do próprio órgão e na circulação sanguínea, levando a uma resposta inflamatória sistêmica. Diversos testes diagnósticos e intervenções terapêuticas são opções no manejo desses participantes. **Objetivo:** avaliar as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre acurácia, efetividade e segurança no manejo da pancreatite aguda. **Métodos:** Foram incluídas revisões sistemáticas a partir de busca sistematizada na Biblioteca Cochrane. Dois autores avaliaram a concordância com os critérios de inclusão das revisões encontradas e apresentaram uma síntese qualitativa de seus achados. **Resultados:** Foram incluídas 11 revisões sistemáticas Cochrane que encontraram evidências de qualidade variada sobre testes diagnósticos e intervenções terapêuticas para pancreatite aguda. Nenhuma evidência atual é de alta qualidade. Nenhuma análise comparativa de acurácia foi realizada entre os testes diagnósticos. Evidência de qualidade moderada demonstrou superioridade da dieta enteral sobre a parenteral, e não houve evidência de benefícios da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica precoce para casos em que não haja colangite ou coledocolitíase associada à pancreatite aguda. **Conclusão:** A única evidência de moderada qualidade (e, portanto, que pode ser modificada após a inclusão de novos estudos) é referente à maior efetividade e segurança da dieta enteral quando comparada à parenteral na pancreatite aguda.

**PALAVRAS-CHAVE:** Revisão, pancreatite, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências, tomada de decisão clínica

<sup>I</sup>Aluna de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>II</sup>Médico pós-graduando do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisador voluntário do Cochrane Brazil.

<sup>III</sup>Cirurgião do Aparelho Digestivo, médico assistente do Pronto-Socorro de Cirurgia, Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina (EPM), Hospital São Paulo. Pós-graduando do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>IV</sup>Psicóloga, pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisadora voluntária da Cochrane Brazil.

<sup>V</sup>Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisadora voluntária do Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Diego Adão Fanti Silva

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: diegoepm73@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 23 de julho de 2018. Última modificação: 6 de agosto de 2018. Aceite: 11 de agosto de 2018.

## INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda (PA) é uma inflamação aguda do pâncreas, na qual as enzimas digestivas pancreáticas são ativadas no parênquima do próprio órgão e na circulação sanguínea, levando a uma resposta inflamatória sistêmica.<sup>1</sup> Trata-se de uma das causas mais frequentes de hospitalização por condições do trato gastrointestinal, apresentando aumento da incidência nos últimos 10 anos.<sup>2</sup>

Em 90% dos casos, a PA apresenta-se na forma leve ou edematosa, em geral com boa evolução, pouco tempo de internação e mortalidade inferior a 1%. Em 10% dos pacientes, entretanto, a doença se manifesta na forma grave ou necro-hemorrágica, com taxas de mortalidade mais elevadas, podendo evoluir com necrose pancreática, infecção local, choque distributivo e até falência de múltiplos órgãos.<sup>3</sup>

Quanto à etiologia, 40% dos casos de PA decorrem da doença calculosa biliar, enquanto a segunda maior causa é o etilismo, responsável por 20% dos casos. Há ainda outras causas menos frequentes, como iatrogenia, hipertrigliceridemia, uso de fármacos, entre outros.<sup>3</sup>

O diagnóstico da PA é baseado em achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, com diferentes acurácias a depender do critério utilizado. Apesar das evidências atuais, algumas medidas sem efetividade e segurança comprovadas continuam a ser utilizadas, enquanto condutas comprovadamente eficazes ainda não são globalmente adotadas.<sup>4</sup>

Dessa forma, o objetivo deste estudo é mapear e apresentar conclusões de revisões sistemáticas Cochrane sobre acurácia de critérios diagnósticos, efetividade e segurança de medidas terapêuticas no manejo da pancreatite aguda, uma vez que esta é uma doença que, se corretamente abordada, apresenta bom prognóstico na maioria dos casos.<sup>3</sup> Para isso, são fundamentais o diagnóstico rápido, com exames complementares bem indicados, assim como o conhecimento das medidas que se mostram mais efetivas na prática médica.

## OBJETIVOS

Resumir e apresentar as evidências sobre acurácia, efetividade e segurança de revisões sistemáticas Cochrane sobre diagnóstico e tratamento de pancreatite aguda.

## MÉTODOS

### Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas Cochrane desenvolvida na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

## Critérios para incluir revisões

### Tipos de estudos

Foram incluídas somente revisões sistemáticas Cochrane. Foi considerada apenas a última versão de cada revisão. Revisões excluídas da biblioteca Cochrane e protocolos de revisões sistemáticas (revisões em andamento) não foram incluídos.

### Tipos de participantes

Para as revisões sobre acurácia diagnóstica, foram incluídos participantes com suspeita de pancreatite aguda sem limite de idade. Para as revisões sobre intervenções, foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de pancreatite aguda, segundo os critérios de Atlanta<sup>5</sup> ou outro critério validado.

### Tipos de intervenções e desfechos

Qualquer intervenção nutricional, farmacológica, interencionista ou cirúrgica para o tratamento da pancreatite aguda. Foram considerados quaisquer desfechos clínicos de efetividade ou segurança.

### Busca por estudos

Foi realizada busca sistematizada na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR (via Wiley), no dia 26 de junho de 2018, utilizando-se a estratégia de busca apresentada na **Tabela 1**.

### Seleção dos estudos

Dois autores (ISM e DAFS) avaliaram e selecionaram os títulos e resumos das revisões sistemáticas quanto à sua concordância com os critérios de elegibilidade deste estudo. As divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (RR).

### Apresentação dos resultados

Os achados das revisões sistemáticas incluídas foram traduzidos, resumidos e apresentados narrativamente, e a qualidade do corpo da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).<sup>6</sup>

**Tabela 1.** Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Pancreatitis] explode all trees
#2 Pancreatitides or pancreatitis
#3 #1 OR #2
#4 #3 filter Cochrane Reviews
#5 #4 filter Reviews

## RESULTADOS

A busca inicial resultou em 288 revisões sistemáticas Cochrane. Onze revisões preencheram os critérios de inclusão e foram consideradas neste estudo, sendo duas de

acurácia<sup>7,8</sup> e nove de intervenções terapêuticas.<sup>9-17</sup> As principais características metodológicas e os resultados mais relevantes das revisões que foram incluídas são apresentadas de forma resumida. A **Tabela 2** traz um resumo dos principais achados.

**Tabela 2.** Características, principais resultados e qualidade das evidências das revisões sistemáticas sobre tratamento incluídas

Tipo de intervenção	Principais comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE)	
Nutrição enteral <sup>9</sup>	Nutrição enteral versus parenteral total	<i>Favorecendo a nutrição enteral:</i>	- Baixa	
		- Redução do risco de mortalidade;	- Baixa	
		- Redução do tempo médio de internação hospitalar em 2,37 dias;	- Moderada	
		- Redução do risco de disfunção orgânica;	- Moderada	
		- Redução do risco de intervenção cirúrgica;	- Moderada	
		- Redução do risco de infecção sistêmica.	- Moderada	
	<i>Sem diferença entre nutrição enteral e parenteral:</i>	- Moderada		
	- Ocorrência de complicação local infectada.			
Formulações de nutrição enteral <sup>10</sup>	Qualquer tipo de nutrição enteral versus nenhuma intervenção	<i>Favorecendo a nutrição enteral:</i>	- Baixa	
		- Redução do risco de mortalidade.		
		<i>Sem diferença entre os grupos:</i>	- Muito baixa	
		- Risco de SIRS;	- Muito baixa	
		- Risco de disfunção orgânica;	- Muito baixa	
		- Risco de eventos adversos.	- Muito baixa	
	Nutrição enteral enriquecida com fibras versus outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção	<i>Sem diferença entre os grupos:</i>	- Muito baixa	
		- Risco de mortalidade;	- Muito baixa	
		- Risco de SIRS;	- Muito baixa	
		- Risco de disfunção orgânica.	- Muito baixa	
	Formulações de nutrição enteral <sup>10</sup>	Nutrição enteral suplementada com probióticos versus outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção	<i>Favorecendo o grupo outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção:</i>	- Muito baixa
			- Redução do risco de eventos adversos graves.	
<i>Sem diferença entre os grupos:</i>			- Muito baixa	
		- Risco de mortalidade;	- Muito baixa	
		- Risco de SIRS;	- Muito baixa	
		- Risco de disfunção orgânica;	- Muito baixa	
		- Risco de eventos adversos.	- Baixa	
Nutrição enteral imunomoduladora versus outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção		<i>Favorecendo a nutrição enteral imunomoduladora:</i>	- Baixa	
		- Redução do risco de mortalidade.		
	<i>Sem diferença entre os grupos:</i>	- Baixa		
	- Risco de SIRS;	- Muito baixa		
	- Risco de disfunção orgânica;	- Muito baixa		
	- Risco de eventos adversos.	- Muito baixa		
Intervenções farmacológicas <sup>11</sup>	Antibióticos versus controle em pancreatite aguda	<i>Sem diferença entre antibiótico ou placebo:</i>	- Muito baixa	
		- Disfunção orgânica;	- Muito baixa	
		- Mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou em até 3 meses);	- Muito baixa	
		- Eventos adversos graves;	- Muito baixa	
		- Necrose pancreática infectada;	- Muito baixa	
- Sepses.	- Muito baixa			
Antibioticoprofilaxia <sup>12</sup>	Antibiótico versus controle em necrose pancreática	<i>Sem diferença entre antibiótico ou placebo:</i>	- Não avaliada	
		- Mortalidade;		
		- Necrose pancreática infectada;		
		- Infecção fúngica;		
	- Necessidade de intervenção cirúrgica.			

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Tipo de intervenção	Principais comparações	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE)
Opioides <sup>13</sup>	Morfina subcutânea versus dipirona intravenosa	<i>Sem diferença entre morfina ou dipirona:</i> - Melhora da dor.	- Baixa
	Opioide versus não opioide	<i>Favorecendo os opioides (após exclusão de um estudo):</i> - Redução do risco de necessidade de analgesia suplementar.	- Baixa
		<i>Sem diferença entre opioides ou não opioides:</i> - Complicações da pancreatite;	- Baixa
		- Eventos adversos relacionados à medicação;	- Baixa
		- Náuseas e vômitos em até 3 dias;	- Baixa
		- Sedação e sonolência em até 3 dias;	- Baixa
	- Mortalidade por qualquer causa.	- Muito baixa	
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica <sup>14</sup>	CPRE precoce de rotina versus tratamento conservador	<i>Sem diferença entre CPRE precoce ou tratamento conservador:</i> - Mortalidade por todas as causas; - Complicações locais, segundo os critérios de Atlanta; - Disfunções orgânicas, segundo os critérios de Atlanta.	- Baixa - Moderada - Moderada
Intervenções para pancreatite aguda necrotizante <sup>15</sup>	Lavagem peritoneal versus necrosectomia aberta	<i>Sem diferença entre lavagem peritoneal ou necrosectomia aberta:</i> - Mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou em até 6 meses).	- Muito baixa
	Intervenção minimamente invasiva tipo <i>step-up</i> versus necrosectomia aberta	<i>Favorecendo a intervenção minimamente invasiva tipo <i>step-up</i>:</i> - Redução no risco de eventos adversos graves;	- Muito baixa
		- Redução na proporção de participantes com disfunção orgânica.	- Baixa
		<i>Sem diferença entre intervenção minimamente invasiva tipo <i>step-up</i> ou necrosectomia aberta:</i> - Mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou em até 6 meses).	- Muito baixa
	Necrosectomia aberta postergada (após 3 dias do diagnóstico) versus precoce	<i>Sem diferença entre necrosectomia aberta postergada ou precoce:</i> - Mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou em até 6 meses).	- Muito baixa
Colecistectomia laparoscópica <sup>16</sup>	Colecistectomia laparoscópica precoce (em até 3 dias após o início da pancreatite) versus postergada (na mesma internação)	<i>Favorecendo a colecistectomia laparoscópica precoce:</i> - Redução do tempo médio de internação hospitalar em 2,3 dias.	- Muito baixa
		<i>Sem diferença entre colecistectomia laparoscópica precoce ou postergada:</i> - Eventos adversos graves.	- Baixa
Ervas da medicina tradicional chinesa <sup>17</sup>	Medicina tradicional chinesa (isolada ou combinada com intervenções da medicina ocidental) versus intervenções da medicina ocidental	<i>Favorecendo o uso das ervas da medicina tradicional chinesa:</i> - Redução do risco de mortalidade; - Redução do risco de disfunção orgânica; - Redução do risco de infecção sistêmica.	Não avaliada
		<i>Sem diferença entre o uso das ervas da medicina tradicional chinesa ou intervenções da medicina ocidental:</i> - Necessidade de intervenção cirúrgica; - Complicação local infectada.	

## Revisões de testes diagnósticos

### 1. Amilase e lipase séricas e amilase e tripsinogênio urinários para o diagnóstico de pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>7</sup> foi comparar a acurácia da amilase sérica, lipase sérica, tripsinogênio-2 urinário e amilase urinária, isoladas ou combinadas, no diagnóstico da

pancreatite aguda. Essa revisão incluiu 10 estudos com 5.056 participantes.

Os principais resultados foram:

- Amilase sérica (maior que três vezes o limite superior da normalidade [LSN] na admissão): sensibilidade 0,72; intervalo de confiança (IC 95%) 0,59 a 0,82; especificidade 0,93;

IC 95% 0,66 a 0,99; 3 estudos; 605 participantes. Evidência com risco de viés incerto;

- Lipase sérica (maior que 3 vezes o LSN na admissão): sensibilidade 0,79; IC 95% 0,54 a 0,92; especificidade 0,89; IC 95% 0,46 a 0,99; 4 estudos; 678 participantes. Evidência com risco de viés incerto;
- Tripsinogênio-2 urinário (maior que 50 ng/mL na admissão): sensibilidade 0,72; IC 95% 0,56 a 0,84; especificidade 0,90; IC 95% 0,85 a 0,93; 5 estudos; 841 participantes. Evidência com alto risco de viés;
- Amilase urinária (uma ou mais cruzes na admissão, análise qualitativa por meio de escala que varia de uma a cinco cruzes): sensibilidade 0,83; IC 95% 0,65 a 0,94; especificidade 0,86; IC 95% 0,77 a 0,91; 1 estudo; 134 participantes. Evidência com risco de viés incerto.

Os autores da revisão sistemática não foram capazes de comparar os testes por falta de dados. Dessa análise, eles concluíram que houve 25% de falsos negativos e 10% de falsos positivos. Portanto, mesmo com resultados normais nos testes diagnósticos avaliados, diante da suspeita clínica de pancreatite aguda, deve-se prosseguir com a investigação diagnóstica. Assim, diante da anormalidade nos testes, é importante considerar também outros diagnósticos diferenciais. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012010.pub2/full>.

## 2. Proteína C reativa, procalcitonina e lactato desidrogenase no diagnóstico de necrose pancreática

O objetivo da revisão<sup>8</sup> foi comparar a acurácia diagnóstica da proteína C reativa (PCR), procalcitonina e lactato desidrogenase (DHL) no diagnóstico de pancreatite aguda necrotizante em participantes com pancreatite aguda sem disfunção orgânica. Foram incluídos 3 estudos, totalizando 242 participantes. Cada estudo avaliou um teste diagnóstico, não sendo possível a combinação para realização de metanálise. Os principais achados estão a seguir.

- PCR (maior que 140 mg/L no 3º dia após a admissão): sensibilidade 0,82; IC 95% 0,66 a 0,92; especificidade 0,84; IC 95% 0,66 a 0,95; 1 estudo; 70 participantes. Evidência com alto risco de viés;
- PCR (maior que 200 mg/L em dia não especificado): sensibilidade 0,88; IC 95% 0,69 a 0,97; especificidade 0,75; IC 95% 0,67 a 0,82; 1 estudo; 157 participantes. Evidência com alto risco de viés;
- PCR (maior que 279 mg/L em dia não especificado): sensibilidade 0,72; IC 95% 0,51 a 0,88; especificidade 0,89; IC 95% 0,82 a 0,93; 1 estudo; 157 participantes. Evidência com alto risco de viés;

- Procalcitonina (maior que 0,5 ng/mL no 1º dia após admissão): sensibilidade 0,75; IC 95% 0,35 a 0,97; especificidade 0,57; IC 95% 0,18 a 0,90; 1 estudo; 15 participantes. Evidência com alto risco de viés;
- DHL (maior que 290 U/L no 5º dia após admissão): sensibilidade 0,87; IC 95% 0,73 a 0,96; especificidade 1,00; IC 95% 0,89 a 1,00; 1 estudo; 70 participantes. Evidência com alto risco de viés.

Os autores concluíram que a escassez de dados e deficiências metodológicas tornam necessários mais estudos para avaliar de forma confiável a acurácia de PCR, procalcitonina e DHL no diagnóstico da pancreatite aguda necrotizante. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012645/full>.

## Revisões de intervenções terapêuticas

### 1. Nutrição enteral versus parenteral na pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>9</sup> foi comparar os efeitos da nutrição enteral (com sondagem nasojejunal) versus parenteral total em pacientes com pancreatite aguda. Foram incluídos nessa revisão 8 estudos com 348 participantes, e os principais achados estão apresentados a seguir.

- Mortalidade: risco relativo (RR) 0,50; IC 95% 0,28 a 0,91; 8 ensaios clínicos randomizados (ECR); 348 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Tempo de internação hospitalar (média de dias de internação): redução de 2,37 dias; IC 95% -7,18 a 2,44; 4 ECR; 145 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Disfunção de múltiplos órgãos: RR 0,55; IC 95% 0,37 a 0,81; 6 ECR; 278 participantes. Evidência de moderada qualidade;
- Intervenção cirúrgica: RR 0,46; IC 95% 0,26 a 0,82; 7 ECR; 316 participantes. Evidência de moderada qualidade;
- Infecção sistêmica (septicemia, infecção do trato urinário, pneumonia e infecção relacionada a cateter venoso central): RR 0,39; IC 95% 0,23 a 0,65; 7 ECR; 259 participantes. Evidência de moderada qualidade;
- Infecção como complicação local (abscesso pancreático e necrose infectada): RR 0,74; IC 95% 0,4 a 1,35; 5 ECR; 246 participantes. Evidência de moderada qualidade.

Os autores concluíram que, em participantes com pancreatite aguda, a nutrição enteral reduziu significativamente a mortalidade, a disfunção de múltiplos órgãos, a necessidade de intervenções cirúrgicas e as infecções sistêmicas em comparação à nutrição parenteral. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002837.pub2/full>.

## 2. Formulações de nutrição enteral em pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>10</sup> foi avaliar a efetividade e segurança de diferentes formulações de nutrição enteral para pacientes com pancreatite aguda. Foram incluídos 15 estudos (1.376 participantes) e os principais achados estão apresentados a seguir.

Em relação à comparação nutrição enteral (qualquer formulação) *versus* nenhuma intervenção, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade por todas as causas: RR 0,50; IC 95% 0,29 a 0,86; 4 ECR; 511 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (dois ou mais critérios de *systemic inflammatory response syndrome* [SIRS]): RR 0,94; IC 95% 0,70 a 1,26; 1 ECR; 214 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Disfunção orgânica (dois ou mais pontos no escore de Marshall modificado): RR 0,81; IC 95% 0,52 a 1,26; 1 ECR; 214 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Eventos adversos: RR 9,00; IC 95% 0,49 a 165,14; 1 ECR; 214 participantes. Evidência de muito baixa qualidade.

Em relação à comparação nutrição enteral enriquecida com fibras *versus* outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade por todas as causas: RR 0,23; IC 95% 0,03 a 1,84; 2 ECR; 103 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (dois ou mais critérios de SIRS): RR 1,03; IC 95% 0,94 a 1,13; 1 ECR; 60 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Disfunção orgânica (dois ou mais pontos no escore de Marshall modificado): RR 0,86; IC 95% 0,73 a 1,01; 1 ECR; 60 participantes. Evidência de muito baixa qualidade.
- Eventos adversos: nenhum estudo incluído avaliou este desfecho.

Em relação à comparação entre nutrição enteral suplementada com probióticos *versus* outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção, os resultados foram:

- Mortalidade por todas as causas: RR 1,13; IC 95% 0,66 a 1,91; 6 ECR; 666 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (dois ou mais critérios de SIRS): RR 1,07; IC 95% 0,9 a 1,27; 3 ECR; 223 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Disfunção orgânica (dois ou mais pontos no escore de Marshall modificado): RR 0,84; IC 95% 0,67 a 1,04; 5 ECR; 644 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Eventos adversos: RR 1,18; IC 95% 0,33 a 4,2; 2 ECR; 133 participantes. Evidência de baixa qualidade;

- Eventos adversos graves: RR 17,89; IC 95% 1,05 a 304,59; 1 ECR; 298 participantes. Evidência de muito baixa qualidade.

Em relação à comparação de nutrição enteral imunomoduladora *versus* outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade por todas as causas: RR 0,49; IC 95% 0,29 a 0,8; 6 ECR; 520 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (dois ou mais critérios de SIRS): RR 1,00; IC 95% 0,76 a 1,31; 3 ECR; 278 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Disfunção orgânica (dois ou mais pontos no escore de Marshall modificado): RR 0,75; IC 95% 0,49 a 1,13; 4 ECR; 290 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Eventos adversos: RR 1,32; IC 95% 0,78 a 2,24; 4 ECR; 294 participantes. Evidência de muito baixa qualidade.

Os autores concluíram que as evidências encontradas foram de qualidade baixa ou muito baixa e não mostram benefícios de nenhum tipo específico de nutrição enteral. Evidências de baixa qualidade mostraram redução da mortalidade por todas as causas quando do uso de dieta enteral (comparada a nenhuma intervenção) e de dieta imunomoduladora (comparada a outro tipo de nutrição enteral, placebo ou nenhuma intervenção). Porém, as atuais evidências permanecem insuficientes para sustentar a indicação de uso de qualquer formulação específica para nutrição enteral. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010605.pub2/full>.

## 3. Intervenções farmacológicas para pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>11</sup> foi comparar os efeitos de diferentes intervenções farmacológicas em participantes com pancreatite aguda. Foram incluídos 84 estudos (8.234 participantes) e os principais achados estão apresentados a seguir.

Em relação à comparação antibióticos *versus* controle, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Disfunção orgânica: *odds ratio* (OR) 0,78; IC 95% 0,44 a 1,38; 5 ECR; 258 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou nos primeiros 3 meses): OR 0,81; IC 95% 0,57 a 1,15; 17 ECR; 1.058 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Eventos adversos graves (em até 3 meses) (proporção): OR 0,65; IC 95% 0,37 a 1,15; 5 ECR; 304 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Necrose pancreática infectada: OR 0,82; IC 95% 0,53 a 1,25; 11 ECR; 714 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;

- Seps: OR 0,42; IC 95% 0,11 a 1,60; 1 ECR; 60 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Mortalidade em longo prazo: nenhum trabalho comparou o uso de antibióticos *versus* placebo para este desfecho.
- Qualidade de vida relacionada à saúde: nenhum trabalho comparou o uso de antibióticos *versus* placebo para este desfecho.

Os autores concluíram que não houve evidência de redução de mortalidade em curto prazo com nenhum dos medicamentos utilizados, sendo a evidência de muito baixa qualidade. Mais ECR devem ser realizados, considerando também outros desfechos, como complicações locais e qualidade de vida. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011384.pub2/full>.

#### 4. Antibioticoprofilaxia para necrose pancreática infectada

O objetivo da revisão<sup>12</sup> foi determinar a efetividade e segurança da profilaxia antimicrobiana em pacientes com pancreatite aguda complicada com necrose (confirmada através de tomografia computadorizada). Não houve uma avaliação global da evidência (GRADE). Foram incluídos 7 estudos (404 participantes) e os principais achados estão apresentados a seguir.

Em relação à comparação de antibiótico *versus* controle, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade: RR 0,60; IC 95% 0,34 a 1,05; 7 ECR; 404 participantes;
- Necrose pancreática infectada: RR 0,85; IC 95% 0,57 a 1,26; 7 ECR; 404 participantes;
- Infecção fúngica: RR 1,06; IC 95% 0,41 a 2,70; 7 ECR; 404 participantes;
- Intervenção cirúrgica: RR 0,90; IC 95% 0,62 a 1,31; 6 ECR; 378 participantes.

Os autores concluíram que não foram encontradas evidências de benefício do uso de antibióticos na prevenção de infecção ou na mortalidade de participantes com necrose pancreática. Nenhum dos estudos incluídos nessa revisão teve suficiente poder estatístico. Estudos de maior qualidade metodológica são necessários para avaliar o uso de profilaxia antimicrobiana em pancreatite aguda com necrose. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002941.pub3/full>.

#### 5. Opioides para controle da dor na pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>13</sup> foi avaliar a efetividade e segurança do uso de opioides para tratamento da dor na pancreatite aguda. Foram incluídos 5 estudos (227 participantes) e os principais achados estão apresentados a seguir.

Em relação à comparação de morfina (subcutânea) *versus* dipirona (metamizol intravenoso), foi avaliado o seguinte desfecho:

- Melhora da intensidade da dor: RR 0,50; IC 95% 0,19 a 1,33; 1 ECR; 16 participantes. Evidência de baixa qualidade.

Em relação à comparação opioide *versus* não opioide, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Necessidade de analgesia suplementar (de 2 a 4 dias): RR 0,41; IC 95% 0,29 a 0,57; 3 ECR; 162 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Após a exclusão de um estudo que fez uso de infusão contínua de opioide, foi identificada uma redução no número de pacientes que necessitaram de analgesia suplementar: RR 0,53; IC 95% 0,30 a 0,93; 2 ECR; 123 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Complicações da pancreatite: RR 1,05; IC 95% 0,82 a 1,34; 3 ECR; 162 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Eventos adversos relacionados à medicação em até 3 dias: RR 2,0; IC 95% 0,9 a 4,46; 2 ECR; 110 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Náuseas e vômitos em até 3 dias: RR 1,68; IC 95% 0,7 a 4,0; 2 ECR; 55 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Sedação e sonolência em até 3 dias: RR 5,54; IC 95% 0,69 a 44,79; 2 ECR; 55 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Mortalidade por qualquer causa: RR 0,35; IC 95% 0,02 a 8,1; 4 ECR; 194 participantes. Evidência de muito baixa qualidade.

Os autores concluíram que evidências de baixa qualidade apontam que os opioides reduziram a necessidade de analgesia suplementar quando comparados a outros analgésicos não opioides. Além disso, não houve diferença no risco de complicações ou eventos adversos graves nos participantes que fizeram uso de opioides. Novos estudos devem utilizar amostras maiores e focar na avaliação de desfechos relevantes, como a redução da intensidade de dor. Estudos longitudinais mais amplos são necessários para estabelecer o risco de complicações e eventos adversos relacionados ao uso da analgesia na pancreatite aguda. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009179.pub2/full>.

#### 6. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) precoce de rotina *versus* tratamento conservador em pancreatite aguda biliar

O objetivo da revisão<sup>14</sup> foi avaliar a efetividade e a segurança na realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) precoce (em até 72 horas da admissão) de rotina para todos os participantes *versus* tratamento conservador (sem ou com CPRE realizada em casos específicos, como coledocolitíase persistente ou colangite aguda).

Foram incluídos cinco estudos (644 participantes) e os principais achados estão apresentados a seguir.

Foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade por todas as causas: RR 0,74; IC 95% 0,18 a 3,03; 5 ECR; 644 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Complicações locais (necrose, abscesso ou pseudocisto, segundo os critérios de Atlanta): RR 0,86; IC 95% 0,52 a 1,43; 4 ECR; 517 participantes. Evidência de moderada qualidade;
- Complicações sistêmicas (falência de órgãos, incluindo choque, insuficiência respiratória, falência renal e sangramentos gastrointestinais, coagulação intravascular disseminada ou distúrbios metabólicos graves, segundo os critérios de Atlanta): RR 0,59; IC 95% 0,31 a 1,11; 4 ECR; 406 participantes. Evidência de moderada qualidade;
- Na análise de subgrupo de participantes com colangite aguda, a realização precoce de rotina da CPRE diminuiu a mortalidade: RR 0,20; IC 95% 0,06 a 0,68; P = 0,010; 5 ECR; 416 participantes;
- Na análise de subgrupo de participantes com coledocolitíase, a realização precoce de rotina da CPRE diminuiu o risco de complicações locais pancreáticas (segundo a definição dos autores): RR 0,54; IC 95% 0,32 a 0,91; P = 0,02; 6 ECR; 519 participantes.

Os autores concluíram que, na pancreatite aguda biliar, não houve evidências de que a CPRE precoce de rotina afete significativamente a mortalidade (evidência de baixa qualidade), as complicações locais e as disfunções orgânicas (evidência de moderada qualidade), independentemente da gravidade do prognóstico. Os resultados encontrados, no entanto, fornecem suporte à atual recomendação de que a CPRE precoce deve ser considerada em participantes com colangite aguda ou coledocolitíase persistente, concomitantes ao quadro de pancreatite aguda. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009779.pub2/full>.

### 7. Intervenções para pancreatite aguda necrotizante

O objetivo da revisão<sup>15</sup> foi avaliar a efetividade e segurança de diferentes intervenções em participantes com pancreatite aguda necrotizante. Foram incluídos 8 estudos com 311 participantes.

Em relação ao desfecho mortalidade em curto prazo (intra-hospitalar ou em até 6 meses), foram avaliadas as seguintes intervenções:

- Lavagem peritoneal *versus* necrosectomia aberta: OR 1,9; IC 95% 0,73 a 4,94; 3 ECR; 80 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Intervenção minimamente invasiva tipo *step-up* (inicialmente percutânea, endoscópica ou videoassistida, seguida

de desbridamento cirúrgico aberto) *versus* necrosectomia aberta: OR 0,65; IC 95% 0,32 a 1,34; 2 ECR; 160 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;

- Necrosectomia aberta postergada (após 3 dias do diagnóstico) *versus* precoce: OR 0,29; IC 95% 0,06 a 1,38; 1 ECR; 36 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Mortalidade em longo prazo: nenhum estudo incluído avaliou este desfecho.

Em relação à comparação intervenção minimamente invasiva tipo *step-up versus* necrosectomia aberta, foram avaliados os seguintes desfechos:

- Eventos adversos graves: RR 0,41; IC 95% 0,25 a 0,68; 1 ECR; 88 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Proporção de participantes com disfunção orgânica: OR 0,20; IC 95% 0,07 a 0,60; 1 ECR; 88 participantes. Evidência de baixa qualidade.

Os autores concluíram que evidências de baixa a muito baixa qualidade sugeriram que a abordagem minimamente invasiva (tipo *step-up*) resultou em menos eventos adversos e menos disfunção orgânica em comparação à necrosectomia aberta. Não há evidências de que a necrosectomia aberta precoce seja superior ou inferior à lavagem peritoneal ou necrosectomia aberta postergada. Porém, os intervalos de confiança foram amplos e por isso os benefícios e malefícios dos diferentes tratamentos não puderam ser descartados. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011383.pub2/full>.

### 8. Colectomia laparoscópica precoce versus postergada para pancreatite aguda biliar

O objetivo da revisão<sup>16</sup> foi avaliar a efetividade e segurança da colectomia laparoscópica precoce (em até três dias após o início da pancreatite) *versus* postergada em participantes com pancreatite aguda biliar. Apenas um estudo foi incluído com 50 participantes com pancreatite aguda leve.

Foram avaliados os seguintes desfechos:

- Eventos adversos graves: RR 0,33; IC 95% 0,01 a 7,81; 1 ECR; 50 participantes. Evidência de muito baixa qualidade;
- Tempo médio de internação hospitalar (em dias): o grupo colectomia laparoscópica precoce apresentou diferença de média de 2,3 dias a menos; IC 95% 4,4 a 0,2; 1 ECR; 49 participantes. Evidência de baixa qualidade;
- Não houve evento relacionado ao desfecho mortalidade em 30 dias em nenhum dos grupos.

Os autores concluíram que não há evidência de aumento do risco de complicações após a realização de colectomia



laparoscópica precoce (evidência de muito baixa qualidade), a qual possivelmente reduz o tempo de internação hospitalar na pancreatite aguda leve. Mais ECR com baixo risco de viés são necessários. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010326.pub2/full>.

### 9. Ervas da medicina tradicional chinesa para pancreatite aguda

O objetivo da revisão<sup>17</sup> foi avaliar a efetividade e segurança das ervas da medicina tradicional chinesa (por exemplo, Qingganlidantang, Dacaihutang, Qingyitang) para o tratamento da pancreatite aguda. Não houve uma avaliação global da evidência (GRADE). Foram incluídos 15 estudos com 845 participantes.

Em relação à comparação ervas da medicina tradicional chinesa (isolada ou combinada com intervenções da medicina ocidental) *versus* intervenções da medicina ocidental (tratamento como habitual), foram avaliados os seguintes desfechos:

- Mortalidade: RR 0,43; IC 95% 0,23 a 0,80; 6 ECR; 287 participantes;
- Disfunção de múltiplos órgãos: RR 0,51; IC 95% 0,27 a 0,96; 2 ECR; 85 participantes;
- Intervenção cirúrgica: RR 0,72; IC 95% 0,44 a 1,18; 3 ECR; 204 participantes;
- Infecção sistêmica (septicemia, infecção do trato urinário ou pneumonia): RR 0,24; IC 95% 0,10 a 0,59; 4 ECR; 212 participantes;
- Complicação local infectada (abscesso pancreático ou necrose infectada): RR 0,70; IC 95% 0,39 a 1,25; 3 ECR; 167 participantes.

Os autores concluíram que algumas ervas da medicina tradicional chinesa podem ser úteis no manejo da pancreatite aguda. Entretanto, devido à reduzida qualidade dos estudos (alto risco de viés), o nível de evidência é muito baixo para que se recomende o uso de qualquer erva, sendo necessários novos estudos de maior qualidade metodológica. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003631.pub2/full>.

## DISCUSSÃO

Este estudo incluiu onze revisões sistemáticas (RS) Cochrane, sendo duas sobre acurácia de testes diagnósticos e nove sobre intervenções terapêuticas em pancreatite aguda. No entanto, muitos ensaios clínicos randomizados (ECR) com boa qualidade metodológica ainda são necessários para se reduzir o nível de incerteza sobre os benefícios e riscos das diversas intervenções avaliadas.

Sete das nove RS de intervenção incluídas utilizaram o GRADE para avaliar a qualidade da evidência. Essa avaliação atualmente é obrigatória para a publicação de novas RS Cochrane. Para possíveis implicações para a prática, nenhuma das RS incluídas encontrou evidências de alta qualidade.

Em relação às revisões sobre testes diagnósticos para pancreatite aguda, não foi possível comparar a acurácia dos testes analisados (amilase sérica, lipase sérica, tripsinogênio-2 urinário e amilase urinária). Da mesma forma, os dados dos estudos foram insuficientes para comparar a acurácia dos testes referentes ao diagnóstico da necrose pancreática (proteína C reativa, procalcitonina e lactato desidrogenase).

Em relação às RS de intervenções terapêuticas, evidências de moderada qualidade mostraram que a nutrição enteral, por meio de sonda nasojejunal, reduziu significativamente as disfunções de múltiplos órgãos, a necessidade de intervenções cirúrgicas e as infecções sistêmicas, quando comparada à nutrição parenteral total. Além disso, não houve evidências de que a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica precoce de rotina afetou significativamente o desenvolvimento de complicações locais ou disfunções orgânicas, sendo indicada apenas para casos de colangite e coledocolitíase. A prática clínica pode ser orientada pelos resultados apresentados na **Tabela 2**, mas é importante que pacientes, gestores e profissionais de saúde saibam que futuros ECR podem mudar substancialmente os resultados existentes até o momento.

Como implicações para futuras pesquisas, mais ECR de boa qualidade metodológica e com desfechos relevantes e pré-planejados, que avaliem diferentes testes diagnósticos e intervenções terapêuticas, são necessários para a maior parte das condições avaliadas. Algumas das RS avaliadas são antigas e precisam ser atualizadas para confirmar a existência de ECR mais recentes e com potencial de serem incluídos nas mesmas. Além disso, a aplicação do GRADE para avaliação da qualidade da evidência obtida é fundamental.

## CONCLUSÃO

Este estudo incluiu 11 revisões sistemáticas Cochrane que forneceram evidências existentes sobre o diagnóstico e tratamento da pancreatite aguda. Nenhuma evidência atual é de alta qualidade. Nenhuma análise comparativa de acurácia foi realizada entre os testes diagnósticos. As evidências de moderada qualidade (e que podem, portanto, ser modificadas após a inclusão de novos estudos) demonstram a superioridade da dieta enteral sobre a parenteral, e não apontam benefícios da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica precoce para casos em que não haja colangite ou coledocolitíase associada à pancreatite aguda.

## REFERÊNCIAS

1. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66(11):2024-32. PMID: 28838972; doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*. 2017;17(2):155-65. PMID: 28159463; doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
3. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81. PMID: 27959604; doi: 10.1056/NEJMra1505202.
4. Matheus AS, Machado MCC. Tratamento da pancreatite aguda grave: Ainda um desafio. *Arquiv Gastroenterol*. 2008;45(3):179-80. doi: 10.1590/S0004-28032008000300001.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. PMID: 23100216; doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. PMID: 15205295; doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
7. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, et al. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012010. PMID: 28431198; doi: 10.1002/14651858.CD012010.pub2.
8. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012645. PMID: 28431197; doi: 10.1002/14651858.CD012645.
9. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1): CD002837. PMID: 20091534; doi: 10.1002/14651858.CD002837.pub2.
10. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3): CD010605. PMID: 25803695; doi: 10.1002/14651858.CD010605.pub2.
11. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4: CD011384. PMID: 28431202; doi: 10.1002/14651858.CD011384.pub2.
12. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5): CD002941. PMID: 20464721; doi: 10.1002/14651858.CD002941.pub3.
13. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7: CD009179. PMID: 23888429; doi: 10.1002/14651858.CD009179.pub2.
14. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD009779. PMID: 22592743; doi: 10.1002/14651858.CD009779.pub2.
15. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011383. PMID: 27083933; doi: 10.1002/14651858.CD011383.pub2.
16. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD010326. PMID: 23996398; doi: 10.1002/14651858.CD010326.pub2.
17. Qiong W, Yiping W, Jinlin Yet al. Chinese medicinal herbal for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD003631. PMID: 15674909; doi: 10.1002/14651858.CD003631.pub2.