

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Ricardo Stefano da Penha

Influência de legislação sobre os tempos para diagnóstico e início do tratamento dos tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado.

RIBEIRÃO PRETO

2023

Ricardo Stefano da Penha

Influência de legislação sobre os tempos para diagnóstico e início do tratamento dos tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado.

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

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. José Sebastião dos Santos

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Biblioteca
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Penha, Ricardo Stefano da

Influência de legislação sobre os tempos para diagnóstico e início do tratamento dos tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado. / Ricardo Stefano da Penha; orientador, Prof. Dr. José Sebastião dos Santos. Ribeirão Preto: FMRP, 2023.

63 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Versão original

1. Obstrução Biliar. 2. Tumores Periampolares. 3. Regulação em Saúde. 4. Acesso em Saúde. 5. Sobrevida. 6. Sistema Único de Saúde. 7. Legislação em Saúde. 8. Análise de Custo.

Nome: Ricardo Stefano da Penha.

Título: Influência de legislação sobre os tempos para diagnóstico e início do tratamento dos tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Clínica Cirúrgica.

Aprovada em: _____

Banca examinadora:

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Pâmala, pelo companheirismo e suporte.

À minha mãe Sonia (in memoriam), minha maior influência e fonte de incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Sebastião, por me confiar este trabalho, serei eternamente agradecido e honrado em te ter como professor. Sua disposição, seriedade e empenho serão sempre um referencial para mim.

Aos agora colegas médicos, Mariana, Mariele e William, que como discentes de iniciação científica muito me ajudaram nesse árduo trabalho.

Aos colaboradores do Hospital das Clínicas da FMRP que sempre me ajudaram durante o processo: Maria Ângela (Centro de Endoscopia), Gislaine (Secção de Custos), Adriano (Centro de Informações e Análises), Júnia (Arquivo Médico), Juliana e Suelen (Programa Pós-Graduação).

Às estatísticas Mayara e Estela (ProEstat), pelas análises e por todo suporte durante todas as etapas desta pesquisa.

À CAPES – o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –Brasil (CAPES) - Código do financiamento 001.

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”. (Albert Einstein)

RESUMO

PENHA, R. S. D. **Influência de legislação sobre os tempos para diagnóstico e início do tratamento dos tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado.** 2023.

Introdução: As dificuldades de acesso oportuno aos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, motivou a elaboração de legislação com definição de prazos para elucidação diagnóstica e início do tratamento do câncer. **Objetivo:** Avaliar os efeitos de legislação sobre acesso à atenção oncológica dos pacientes com tumores periampolares (TPA) em rede pública de saúde. **Método:** Estudo retrospectivo, mediante revisão de prontuários de pacientes com TPA, tratados em hospital público, de ensino e de referência terciária, atendidos entre os anos de 2009 e 2011 (GAL), antes da Lei Federal nº 12.732, sobre acesso ao diagnóstico e tratamento de pacientes oncológicos, e depois da sua vigência (GDL), entre os anos de 2014 e 2016. As informações sobre o percurso dos pacientes nos serviços que compõem a rede assistencial, desde o início dos sintomas, os exames realizados, os tempos de espera para atendimento especializado, início e modalidades de tratamento oncológico, morbimortalidade hospitalar, custo assistencial e sobrevida foram analisadas. **Resultados:** Após a legislação, houve aumento de atendimentos de TPA no hospital de referência (GAL 81 vs GDL 151) e redução do tempo mediano, em dias, entre o início dos sintomas e o diagnóstico (GAL: 60 vs GDL: 30; $p=0,05$). O tempo mediano, em dias, entre o atendimento especializado e o início do tratamento também reduziu (GAL: 13,5 vs GDL: 10; $p=0,04$). A proporção entre tratamentos paliativos e curativos, os desfechos clínicos e a sobrevida entre os grupos estudados foram semelhantes, enquanto o tempo de internação mediano, em dias, reduziu após a legislação (GAL 14,3 vs GDL 9,3; $p<0,001$), assim como o custo assistencial médio em reais (GAL 20439 vs GDL 15141; $p<0,004$). **Conclusão:** A legislação induziu à ampliação do acesso ao tratamento oncológico dos pacientes com TPA no hospital de referência, com redução dos tempos do diagnóstico, tratamento e internação, assim como do custo assistencial, mas sem alterações nas taxas de morbimortalidade e sobrevida. O tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico está no limite do recomendado e pode ser reduzido com o aperfeiçoamento da interface entre a atenção primária à saúde, a regulação da assistência e os serviços de referência.

ABSTRACT

PENHA, R.S. D. **Influence of legislation on the time of onset for diagnosis and treatment of periampullary tumors in a public assistance network of increasing technological density, and regulated access.** 2023.

Introduction: The difficulties in timely access to the services of the Unified Health System (SUS), in Brazil, motivated the elaboration of legislation defining deadlines for diagnostic elucidation and initiation of cancer treatment. **Objective:** To evaluate the effects of legislation on access to oncological care for patients with periampullary tumors (TPA) in the public health network. **Method:** Retrospective study, by reviewing medical records of patients with TPA, treated in a public, teaching, and tertiary reference hospital, treated between the years 2009 and 2011 (GAL), before Federal Law No. 12,732, on access to diagnosis and treatment of oncology patients, and after its validity (GDL), between the years 2014 and 2016. Information about the patients' journey through the services that make up the care network, from the onset of symptoms, the tests conducted, waiting times for specialized consultation, initiation and modalities of oncological treatment, hospital morbidity, mortality, assistance costs and survival were analyzed. **Results:** After the legislation, there was an increase in TPA visits at the reference hospital (GAL 81 vs GDL 151) and a reduction in the median time, in days, between the onset of symptoms and diagnosis (GAL: 60 vs GDL: 30; $p=0.05$). The median time, in days, between specialized consultation and the start of treatment also reduced (GAL: 13.5 vs GDL: 10; $p=0.04$). The proportion between palliative and curative treatments, clinical outcomes and survival between the groups studied were similar, while the median length of stay, in days, reduced after the legislation (GAL 14.3 vs GDL 9.3; $p<0.001$), as well as the average care cost in reais (GAL 20439 vs GDL 15141; $p<0.004$). **Conclusion:** The legislation led to expanded access to oncological treatment of patients with TPA in the reference hospital, with a reduction in diagnosis and treatment times, and length of stay, as well as the assistance costs, but without influence on morbidity, mortality, and survival rates. The time between the onset of symptoms and diagnosis is at the recommended limit and can reduce by improving the interface between primary health care, care regulation and referral services.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Neoplasia da confluência bilioduodenopancreática.	17
Figura 2 - Ampola de Vater e os diferentes tipos de mucosa que podem originar neoplasia.	20
Figura 3 – Divisão anatômica dos colangiocarcinomas.	22
Figura 4 - Cirurgia de Whipple clássica.	29
Figura 5 - Cirurgia de Whipple modificada com preservação pilórica (Traverso e Longmire)	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Exames diagnósticos utilizados nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento...	40
Gráfico 2 – Modalidade terapêutica inicial nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento...	41
Gráfico 3 – Tempos, em dias, entre o início dos sintomas até o atendimento especializado (A) e para início do tratamento (B) dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.	42
Gráfico 4 – Tempo, em dias, entre o início dos sintomas até o atendimento especializado dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento, submetidos a tratamento paliativo e com intenção curativa, com e sem drenagem biliar pré-operatória.	43
Gráfico 5 – Tempo, em dias, entre o atendimento especializado e o início do tratamento dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento, submetidos a tratamento paliativo e com intenção curativa, com e sem drenagem biliar pré-operatória.	43
Gráfico 6 – Tempo, em dias, entre a drenagem biliar pré-operatória e a ressecção cirúrgica com intenção curativa antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.	44
Gráfico 7 - Tempo de internação, em dias, em cada modalidade terapêutica nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao diagnóstico e tratamento.	45
Gráfico 8 - Probabilidade de sobrevida em cada grupo, por modalidade terapêutica avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao diagnóstico e tratamento.	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMS	Artéria mesentérica superior
APS	Atenção Primária à Saúde
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutada
BIIN	Neoplasia intraepitelial biliar
BRCA1	<i>Breast Cancer gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer gene 2</i>
CA	Antígenos carboidratos
CA 19-9	Antígeno carboidrato 19-9
CA 242	Antígeno carboidrato 242
CA-125	Antígeno carboidrato 125
CAV	Câncer de ampola de Vater
CCA	Colangiocarcinoma
CDKN2A	Inibidor quinase dependente da ciclina 2A
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CEP	Colangite esclerosante primária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CID	Classificação Internacional de Doenças
CP	Câncer da cabeça do pâncreas
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DBP	Derivação biliar pré-operatória
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPT	Duodenopancreatectomia
EUS	Ultrassonografia endoscópica
EUS	Ecoendoscopia
FDG	Fluorodesoxiglicose
FNA	Aspiração por agulha fina
GAL	Grupo antes da lei
GDL	Grupo depois da lei
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HR	Hazard Radio
IgG4	Imunoglobulina G4

IMC	Índice de massa corporal
IPNB	Neoplasia papilífera intraductal
LKB1/STK11	Cinase hepática B1 / Serina/Treonina Quinase 11
MLH1	Homólogo 1 mutL
MRCP	Colangiopancreatografia por ressonância magnética
MSH2	MutS homólogo 2
MSH6	MutS homólogo 6
PALB2	Parceiro e localizador do BRCA2
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PRSS1	Serino protease 1
RCU	Retocolite ulcerativa
RM	Ressonância magnética
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor, linfonodos e metástases
TPA	Tumores periampolares
US	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1	Tumores periampolares	17
2.1.1	Câncer da cabeça do pâncreas	17
2.1.2	Neoplasia da ampola de Vater	19
2.1.3	Adenocarcinoma do duodeno	20
2.1.4	Colangiocarcinoma distal	21
2.2	Diagnóstico dos tumores periampolares	23
2.2.1	Marcadores tumorais	24
2.2.2	Exames de imagem	25
2.2.3	Estadiamento	26
2.3	Acesso	27
2.4	Tratamento	29
3	OBJETIVO	33
4	MÉTODO	34
4.1	Desenho do estudo	34
4.2	Critérios de inclusão e criação dos grupos	34
4.3	Coleta dos dados e formulação do protocolo de pesquisa	36
4.4	Custo da atenção à saúde	36
4.5	Análise estatística	37
4.6	Comitê de ética	37
5	RESULTADOS	38
5.1	Custo da assistência à saúde	45
5.2	Sobrevida	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICES	62

1 INTRODUÇÃO

Os tumores periampolares (TPA) acometem o colédoco, a cabeça do pâncreas, a ampola de Vater/papila duodenal e a porção peripancreática do duodeno. (JOHNSON, 2005).

Dentre eles, o câncer da cabeça do pâncreas (CP) corresponde a 82%, é a sétima causa de mortalidade entre os cânceres para ambos os sexos em todo o mundo (SUNG et al., 2021) e tem o pior prognóstico, com taxa de sobrevida em 5 anos, quando ressecado, de 18% (HESTER et al., 2019). A neoplasia da ampola de Vater representa a segunda causa mais frequente dos TPA (9% desses) e sua taxa de sobrevida em 5 anos, quando ressecado, é de 45%. O adenocarcinoma duodenal (6% dos TPA), quando ressecado, é o que apresenta melhor prognóstico, com 50% de sobrevida em 5 anos. O colangiocarcinoma distal é o mais raro (3% dos TPA) e 31% dos pacientes sobrevivem 5 anos após ressecção com intenção curativa (HESTER et al., 2019).

O intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas, o diagnóstico e o tratamento envolvem aspectos culturais da população, a forma de apresentação da doença, a capacitação dos médicos e a organização do sistema de saúde.

Os principais sinais e sintomas dos TPA associados à obstrução biliar facilitam o diagnóstico precoce (CHUNG et al., 2011; DEOLIVEIRA et al., 2007; MIZRAHI et al., 2020; ZHENG-PYWELL; REDDY, 2019), enquanto os sintomas inespecíficos e, muitas vezes tardios, contribuem para o atraso no diagnóstico e piora do prognóstico (YU et al., 2015).

O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para a potencial cura e a mitigação das complicações dos TPA. O percurso para o diagnóstico e ao tratamento dos TPA é complexo e o acesso em tempo oportuno aos serviços especializados previne complicações e pode garantir uma abordagem terapêutica com menor custo assistencial, visto que pacientes com maior tempo entre o diagnóstico até o tratamento, necessitam mais internações hospitalares, maior número de exames e procedimentos, levando a um custo médio superior aos pacientes com tratamento mais oportuno (MORRIS et al., 2015; PANDÉ et al., 2019; PRASAD et al., 2017).

Os pacientes com TPA podem estar sujeitos a atraso no acesso ao tratamento por uma série de razões, incluindo a inespecificidade dos primeiros sintomas, a relutância de alguns profissionais em encaminhar para uma cirurgia potencialmente

radical e a incapacidade de acessar testes diagnósticos em tempo hábil. Adicionalmente, uma vez que uma decisão cirúrgica foi feita, o acesso à sala de cirurgia pode ser difícil, particularmente para um serviço hepatobiliar de alto volume (MCLEAN et al., 2013).

A maioria dos pacientes portadores de câncer da ampola de Vater e duodeno são candidatos ao tratamento curativo (ressecção cirúrgica): 73% e 52% respectivamente, contra 42% dos colangiocarcinomas distais e 30% dos tumores localizados na cabeça do pâncreas (HESTER et al., 2019).

O aumento dos tempos de espera para os cuidados especializados é frequente nos sistemas públicos de saúde de acesso universal. No sistema de saúde canadense, a proporção de espera superior a 3 meses pode variar de 10% para testes diagnósticos a 19% para cirurgias eletivas. Aproximadamente 60% dos pacientes com câncer recebem tratamentos no período de um mês, 27% em dois meses e 13% em três meses (STATISTICS CANADA, 2006).

A sociedade de gastroenterologistas canadenses recomenda que pacientes com icterícia obstrutiva aguda indolor ou que tenham uma alta probabilidade de câncer com base em exames de imagem ou exame físico deve ter um tempo máximo de espera de 2 semanas para o tratamento (PATERSON et al., 2006).

No sistema britânico de saúde, há cerca de 20 anos, apenas 66% de todos os pacientes com câncer pesquisados esperaram menos de um mês para uma consulta com um médico especialista e, no ano de 2010, 68% dos pacientes relataram que foram atendidos no hospital dentro de 2 semanas após o encaminhamento e 91% foram atendidos em 4 semanas (DEPARTMENT OF HEALTH, 2011).

As informações sobre padrão de tempo de espera para diagnóstico e tratamento dos TPA são escassas e de pouco poder científico. Há indícios de que doenças hepatobiliares neoplásicas tratadas após 30 dias cursam com sobrevivência reduzida (CROOME; CHUDZINSKI; HANTO, 2010). Por outro lado, não se detectou diferença significativa na operabilidade, ressecabilidade e sobrevida dos pacientes que foram atendidos antes ou após 62 dias do encaminhamento (RAPTIS et al., 2010). A probabilidade de ressecção bem-sucedida foi praticamente idêntica em pacientes com tempos de espera até de 30 e maior que 30 dias da consulta cirúrgica ao procedimento e não houve diferença na sobrevida em função do tempo de espera (MCLEAN et al., 2013).

Assim, estabelecer padrão de tempo de espera para oferecer acesso oportuno aos pacientes com câncer nos sistemas públicos com rede assistencial de densidade tecnológica crescente e regulada requer, dentro outros fatores, a coordenação da atenção primária à saúde (APS), o mapa assistencial regionalizado e fluxos organizados com referências acordadas (ALMEIDA et al., 2010; SANTOS et al., 2008, 2012).

Em decorrência da percepção de demora para o início do tratamento de casos oncológicos no Brasil, a lei federal 12.732/12 estabeleceu um prazo máximo de 60 dias, para se submeter ao primeiro tratamento, após o diagnóstico anatomopatológico. Adicionalmente, a Lei nº 13.896/19 estabeleceu que nos casos em que a principal hipótese diagnóstica for câncer, os exames necessários à elucidação devem ser realizados no prazo máximo de 30 dias (BRASIL, 2012, 2019).

Nesse contexto, é pertinente avaliar os efeitos desta lei no acesso, na assistência, nos desfechos clínicos-cirúrgicos, custo assistencial e na sobrevivência dos pacientes com TPA no sistema público de saúde, na perspectiva de identificar eventuais avanços e, também, as limitações que possam subsidiar ajustes na governança clínica dos casos, nos serviços e no sistema de saúde.

2 REVISÃO DA LITERATURA

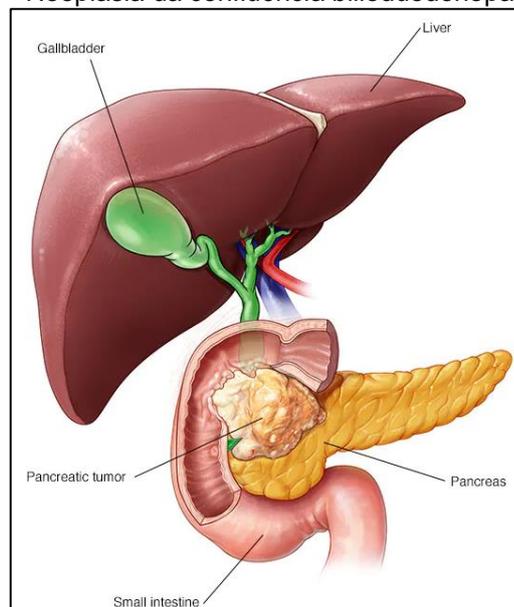
2.1 Tumores periampolares

As neoplasias que acometem a porção intrapancreática das vias biliares, a cabeça do pâncreas, a ampola de Vater (composta pelos esfíncteres biliar, pancreático e de Oddi), a porção peripancreática do duodeno e a papila duodenal são chamadas de tumores periampolares (TPA). Os TPA e os seus tipos histológicos têm incidências distintas, mas frequentemente compartilham dos mesmos recursos para diagnóstico e tratamento.

2.1.1 Câncer da cabeça do pâncreas

O câncer localizado na cabeça pancreática (lateralmente aos vasos mesentéricos superiores) é o mais frequente dos TPA (Figura 1), e corresponde a 66% a 82% destes (HE et al., 2014; HESTER et al., 2019).

Figura 1 - Neoplasia da confluência bilioduodenopancreática.



Fonte: (MAYO CLINIC, 2021)

O câncer de pâncreas (CP) em cerca de 95% dos casos surge no ducto pancreático (adenocarcinoma ductal). O fator de risco mais importante é a idade avançada, em média de 71 anos no momento do diagnóstico e apenas 20% dos casos

ocorrem em pacientes com menos de 60 anos (MIZRAHI et al., 2020). Outros fatores que aumentam em até 5 vezes o risco são: tabagismo, obesidade (IMC >30 kg/m²), etilismo (>4 doses/dia), diabetes de longa data (>5 anos), um familiar de primeiro grau acometido com CP, mutações no gene BRCA1, síndrome de Lynch e polipose adenomatosa familiar.

Os fatores que aumentam o risco entre 5 e 10 vezes, incluem ter dois familiares de primeiro grau acometidos com CP, mutações no gene BRCA2, pancreatite crônica e fibrose cística. Os fatores que aumentam o risco mais de 10 vezes incluem pancreatite hereditária com mutação PRSS1, três ou mais familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau acometido com CP, síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome de nevo-melanoma familiar atípica (LOVEDAY; LIPTON; THOMSON, 2019).

O CP apesar de pouco frequente, é uma das maiores causas de mortes relacionadas a câncer; no Brasil, no ano de 2019 foi a sétima principal causa de óbito por câncer entre os homens com 4,9% dos óbitos e a quinta principal causa entre as mulheres com 5,4% dos óbitos (INCA, 2021a). A incidência do CP vem aumentando, possivelmente por conta do aumento da prevalência da obesidade, do envelhecimento da população e outros fatores desconhecidos, mas a taxa de mortalidade permanece inalterada (TEMPERO et al., 2021).

A sobrevida em 5 anos é de 10,8%, variando conforme o estadiamento da lesão; 41,6% para quando está confinada apenas ao pâncreas, reduzindo para 14,4% quando há acometimento de linfonodos e apenas 3% para doenças com metástase à distância (NCI, 2017). O CP tratado com ressecção cirúrgica tem sobrevida em 5 anos de 18% (HE et al., 2014; HESTER et al., 2019), e cursa com o pior prognóstico dentre todos os TPA submetidos a duodenopancreatectomia. A ressecção cirúrgica representa a melhor alternativa de cura; os pacientes com CP não submetidos à ressecção tem sobrevida média de apenas 5,6 meses (HESTER et al., 2019).

A detecção precoce é considerada a maneira mais efetiva para aumentar a sobrevida, porém não se recomenda o rastreamento de câncer de pâncreas em adultos assintomáticos (OWENS et al., 2019).

O rastreamento anual com ressonância/colangiopressonância e ecoendoscopia associadas a glicemia de jejum e hemoglobina glicada, é recomendado a partir dos 40 anos para indivíduos portadores da síndrome de Peutz-Jeghers (mutação no gene LKB1/STK11) e todos com síndrome do nevo atípico e melanoma familiar (mutação germinativa no CDKN2A). Os pacientes com ao menos um familiar de primeiro grau

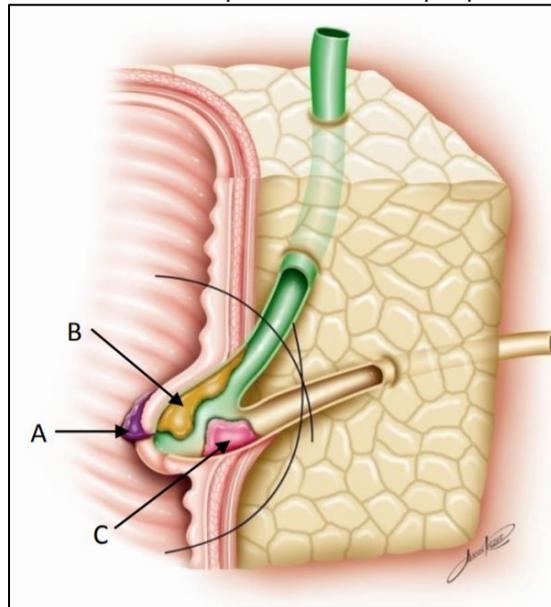
com câncer de pâncreas e com mutações germinativas nos genes BRCA2, BRCA1, PALB2, ATM, MLH1, MSH2 ou MSH6, devem iniciar o rastreamento aos 50 anos ou 10 anos antes do familiar afetado. Este rastreamento deve ser realizado como protocolo de pesquisa, por equipes multidisciplinares e em centros com experiência (ASLANIAN; LEE; CANTO, 2020; GOGGINS et al., 2020).

2.1.2 Neoplasia da ampola de Vater

A ampola de Vater é formada pela união do ducto pancreático principal e da via biliar comum (colédoco), foi nomeada pelo anatomista alemão Abraham Vater e é frequentemente confundida com o esfíncter de Oddi. O esfíncter é na verdade um grupo de fibras musculares circulares cercado a porção submucosa dos ductos proximais à papila duodenal, no local da entrada da própria ampola. Anatomicamente, a ampola é um marco de divisão entre os intestinos anterior e médio. O epitélio que reveste a ampola e tecidos circunjacentes é complexo. O duodeno é recoberto por epitélio intestinal com células caliciformes e o colédoco e o ducto pancreático possuem células colunares produtoras de muco. Os adenocarcinomas podem se desenvolver em qualquer um destes epitélio (Figura 2) e o comportamento de cada câncer difere muito entre eles.

A neoplasia da ampola de Vater é a segunda mais frequente TPA, e representa 9% a 16% destes (HE et al., 2014; HESTER et al., 2019). Existem dois subtipos de câncer de ampola de Vater (CAV): pancreatobiliar e intestinal. Os tumores pancreatobiliares são mais agressivos.

Figura 2 - Ampola de Vater e os diferentes tipos de mucosa que podem originar neoplasia.



A. Mucosa tipo intestinal; B. Epitélio simples mucinoso biliar; C. Epitélio simples mucinoso pancreático.
Fonte: (HADDAD, 2009)

A neoplasia da ampola de Vater possui manifestação precoce devido a sua localização e a maioria dos pacientes são candidatos a ressecção curativa (endoscópica ou cirúrgica). Os pacientes aptos à cirurgia devem ser submetidos à duodenopancreatectomia (DPT). Dentre os pacientes submetidos à DPT, a sobrevida em 5 anos é de 45% (HE et al., 2014; HESTER et al., 2019) e quando não submetidos à cirurgia, a sobrevida média é de 8,1 meses.

Há benefício de sobrevida com a quimioterapia adjuvante. O papel da radioterapia permanece controverso (ZHENG-PYWELL; REDDY, 2019). Os pacientes com adenoma de papila ou aqueles que não toleram duodenopancreatectomia devem ser considerados para ampulectomia endoscópica ou cirúrgica (ZHENG-PYWELL; REDDY, 2019).

2.1.3 Adenocarcinoma do duodeno

Trata-se de um câncer raro, correspondendo a 0,4% de todos os cânceres do trato gastrointestinal e cerca de 45% dos adenocarcinomas do intestino delgado (SHAIB et al., 2014). Dentre os TPA, era considerado o mais raro dos quatro, correspondendo por 6% dos TPA (HE et al., 2014), mas estudo populacional recente mostrou tratar-se do terceiro na ordem de incidência, atrás dos CP e CAV, apesar da incidência percentual inalterada de 6%, isso se deve a menor incidência encontrada

dos colangiocarcinomas distais, antes terceiro mais frequente e agora o mais raro dos quatro TPA (HESTER et al., 2019).

Em estudo retrospectivo realizado em dois hospitais, de 1996 a 2008 identificou-se 30 pacientes com adenocarcinoma de duodeno e destes, apenas 5 foram submetidos à cirurgia de ressecção com intenção curativa (16,6%), dos quais apenas 2 estavam vivos aos 5 anos de seguimento, dando uma sobrevida em 5 anos de 40%. Outros 9 pacientes foram submetidos à derivação digestiva paliativa (30%). A sobrevida em 5 anos global (30 pacientes) neste estudo foi de 6,7% (CHUNG et al., 2011).

O prognóstico ruim está associado em parte pelo diagnóstico tardio, visto que frequentemente o paciente apresenta sinais e sintomas inespecíficos (CHUNG et al., 2011). O adenocarcinoma de duodeno tratado mediante duodenopancreatectomia, tem sobrevida em 5 anos que varia de 49% e 50% (HE et al., 2014; HESTER et al., 2019), e quando não são ressecados, a sobrevida média é de apenas 5,3 meses.

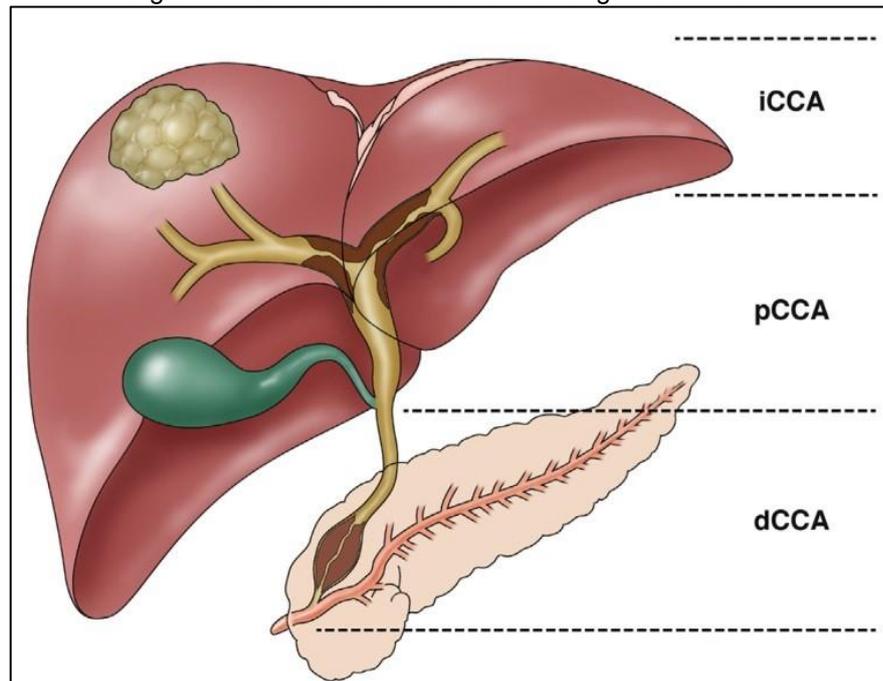
Há a possibilidade, a depender da localização do adenocarcinoma de duodeno, estágio clínico e diferenciação celular, da realização da ressecção parcial (duodenectomia em cunha ou duodenectomia segmentar), com sobrevida comparável (PLATOFF et al., 2021).

O emprego da terapia adjuvante parece melhorar a sobrevida independentemente do tipo de cirurgia (parcial ou radical) e desempenhou um papel maior na sobrevida do que o tipo de cirurgia. (PLATOFF et al., 2021).

2.1.4 Colangiocarcinoma distal

Os colangiocarcinomas (CCA) são cânceres que se desenvolvem na árvore biliar (colangiócitos) e se subdividem de acordo a sua localização anatômica em: intra-hepático, perihilar (tumor de Klatskin) e distal. O CCA intra-hepático é o segundo câncer hepático primário mais frequente, atrás do carcinoma hepatocelular (CHC).

Figura 3 – Divisão anatômica dos colangiocarcinomas.



iCCA. Intra-hepático; pCCA Peri hilar; dCCA Distal.

Fonte: (RIZVI; GORES, 2013)

O CCA distal desenvolve-se em qualquer parte entre a implantação do ducto cístico e a ampola de Vater e surge de lesões precursoras como neoplasia intraepitelial biliar (BiIN) ou neoplasia papilífera intraductal (IPNB) (RAZUMILAVA; GORES, 2013).

Atualmente, o CCA distal é considerado o mais raro dos TPA responsável por 3% destes (HESTER et al., 2019); antigamente ocupava a terceira posição correspondendo por 12% dos TPA (HE et al., 2014).

Aproximadamente 80% dos pacientes com CCA (qualquer localização) não possuem fator de risco identificável. Apesar disto, é bem descrito que condições que levam à inflamação biliar crônica tem uma clara associação com CCA.

Os fatores de risco bem estabelecidos para CCA são: colangite esclerosante primária (CEP), sobretudo se associada à retocolite ulcerativa (RCU); cistos biliares, sobretudo os tipos I (extra-hepático solitário) e IV (intra e extra-hepáticos); infecções parasitárias (*Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*) prevalentes no Sudeste Asiático e sugere-se que exista um risco aumentado em diabéticos (DICKSON; BEHRMAN, 2014).

A ressecção cirúrgica pela duodenopancreatectomia é a única alternativa de cura para o CCA e é realizada em 78% dos pacientes (RIZVI et al., 2018). São fatores

independentes de pior prognóstico: presença de invasão perineural, o acometimento linfonodal, a margem acometida e o grau de diferenciação tumoral. (WELLNER et al., 2017).

A realização de quimioterapia adjuvante não influencia o prognóstico (WANG et al., 2019; WELLNER et al., 2017). A sobrevida 5 anos em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica varia de 27% a 31% (DEOLIVEIRA et al., 2007; HE et al., 2014; HESTER et al., 2019), com tratamento paliativo a sobrevida média global é de 6,2 meses (HESTER et al., 2019), e quando realizado quimioterapia (gencitabina com cisplatina) aumenta para 11,7 meses e 8,1 meses com gencitabina apenas (RIZVI et al., 2018).

2.2 Diagnóstico dos tumores periampolares

Os TPA geralmente são oligossintomáticos, porém podem se manifestar com sintomas gerais de astenia, adinamia e perda ponderal e mais específicos como icterícia, dor e massa abdominal. O diagnóstico sindrômico pode ser realizado nos pacientes com sinais e sintomas mais específicos mediante anamnese e exame físico e a investigação anatômica e etiológica envolve exames séricos, como a dosagem das bilirrubinas e dos marcadores tumorais, além de métodos de imagem e o exame anatomopatológico.

O retardo no diagnóstico pode aumentar a necessidade de suporte clínico e procedimentos invasivos que podem piorar o prognóstico do paciente e da doença.

Os principais sinais e sintomas pouco diferem entre os subtipos de TPA e, geralmente, incluem dor abdominal, icterícia obstrutiva (acolia, esteatorreia), perda de peso, náuseas, inchaço, sangramento digestivo (DEOLIVEIRA et al., 2007; MIZRAHI et al., 2020; TEMPERO et al., 2021; ZHENG-PYWELL; REDDY, 2019). A prevalência varia de acordo com o sítio e extensão do tumor. A apresentação clínica mais frequente com diagnóstico precoce é de síndrome colestática indolor. Os pacientes com TPA em estágio mais avançado, podem apresentar dor abdominal ou lombar, perda ponderal, hiporexia e náuseas (FREELOVE; WALLING, 2006; SEUFFERLEIN et al., 2012).

A dor abdominal é o sintoma tardio mais frequente, acomete 80% dos pacientes e primariamente indica invasão do plexo celíaco ou da artéria mesentérica superior (AMS). A irradiação da dor para o dorso pode acometer 25% dos pacientes e indica envolvimento retroperitoneal, com possibilidade de invasão do plexo nervoso

esplâncnico (TAKHAR et al., 2004). Em alguns casos, principalmente entre os pacientes idosos, acima da sexta década de vida, pode ocorrer o surgimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), geralmente após dois anos de evolução da doença (PANNALA et al., 2009). Também, podem ocorrer sintomas secundários à obstrução digestiva, como plenitude epigástrica, náuseas, vômitos precoces ou mesmo sangramento digestivo alto.

Alguns sinais no exame físico são importantes, como massa abdominal palpável, icterícia, lesões de pele secundária ao prurido, hepatomegalia, vesícula biliar palpável (sinal de Courvoisier-Terrier), linfonodo supraclavicular à esquerda aumentado – raro (nódulo de Virchow, sinal de Troisier), esplenomegalia (secundário a compressão ou trombose das veias esplênica ou porta, ou metástases hepáticas difusas), nódulos periumbilicais (nódulo da Irmã Maria José), ascite ou edema periférico (incluindo obstrução da veia cava inferior) e tromboflebite. Infelizmente, a presença destes sinais geralmente indica doença avançada e irresssecável (TAKHAR et al., 2004).

Os pacientes com suspeita para TPA, sem vesícula biliar ou massas palpáveis podem iniciar a investigação diagnóstica pela realização de ultrassonografia de abdome (US). Para as avaliações posteriores, há a dosagem de marcadores tumorais, exames de imagem, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética (RM), a ultrassonografia endoscópica (EUS) e estudo anatomopatológico (SANTOS et al., 2008).

2.2.1 Marcadores tumorais

Os antígenos carboidratos (CA) são utilizados como marcadores para alguns tipos de cânceres. O CA 19-9 é considerado o marcador tumoral padrão para o câncer de pâncreas (CP), além de fornecer correlação útil para diagnóstico e prognóstico, com sensibilidade que varia de 70 a 90% e especificidade entre 43 e 91% e níveis pré-operatórios acima de 370 U/mL observam-se piores taxas de sobrevida (SHARMA et al., 2011). Há a possibilidade de falso-positivos em casos de icterícia (mesmo quando causada por doença benigna), pancreatite e em outras malignidades do trato gastrointestinal, o que não é observado para os demais marcadores, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o CA 242 (BOECK et al., 2006). Da mesma forma, o CA

19-9, o CA-125 e a imunoglobulina G4 (IgG4) são marcadores séricos que auxiliam no diagnóstico dos CCA (KHAN et al., 2012).

2.2.2 Exames de imagem

A ultrassonografia do abdome (US) é atualmente o método de diagnóstico inicial mais utilizado para o CP. Sua sensibilidade varia entre 48 e 89%, enquanto a especificidade fica entre 40 e 91%. A sensibilidade varia muito com relação ao tamanho da lesão, apenas 50% dos tumores menores que 1 cm são detectados, enquanto a sensibilidade chega a 95,8% para os tumores maiores que 3 cm. A US com “Doppler” colorido pode ser utilizada para avaliar o envolvimento tumoral na veia porta e na veia mesentérica superior, com sensibilidade entre 50 e 94% e especificidade de 80 a 100% (SHARMA et al., 2011).

A tomografia computadorizada com multidetectores (TC) é o exame mais frequentemente disponível é barata e considerada uma ferramenta bem validada para o diagnóstico de tumores periampulares, tendo como desvantagens a exposição à radiação e a nefrotoxicidade relacionada ao uso de contraste iodado. Além da detecção tumoral, avalia também a sua ressecabilidade e metástases à distância intra-abdominal e pulmonar (ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018).

A ressonância magnética (RM) possui imagem de melhor qualidade, não utiliza contraste iodado (utiliza o gadolínio) e não emite radiação, tendo como desvantagens o valor elevado, motivo pelo qual é menos disponível, e tem contraindicação relativa em pacientes que possuem certos implantes metálicos. Apesar de sensibilidade e especificidade equivalentes à TC, é útil em algumas situações, como diferenciar lesões isoatenuantes, caracterizar melhor lesões hepáticas indeterminadas à TC, diferenciar neoplasia de pancreatite pseudotumoral, tumores menores que 2 cm, hipertrofia da cabeça pancreática ou infiltração gordurosa focal (ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), com o radiofármaco fluorodesoxiglicose (FDG) não tem benefício adicional no diagnóstico. Todavia, mais recentemente, está o PET está sendo realizado associado à TC (FDG PET/TC) com produção de fusão de imagem, mas o seu papel como substituto à TC de alta qualidade com contraste ainda não está definido. A FDG PET/CT detecta doença metastática, esclarece achados duvidosos da TC, monitora recorrências e resposta à

terapia adjuvante, mas como desvantagem tem seu valor elevado, menor disponibilidade e exposição a contraste e radiação (ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018).

A ecoendoscopia com ou sem punção (EUS +/- FNA) é segura, possui alta sensibilidade, detecta lesões menores que 2 cm e pode obter amostra para diagnóstico citopatológico, porém é menos disponível, operador dependente e incapaz de detectar metástases à distância (ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018).

2.2.3 Estadiamento

Após o diagnóstico definitivo deve-se proceder a conclusão do estadiamento tumoral através do sistema de estadiamento TNM, que foi estabelecido pelo Comitê Conjunto Americano para o Câncer (“*American Joint Committee on Cancer*”) – AJCC. Para cada um dos TPA tem-se uma classificação TNM e estádios específicos (AMIN et al., 2017).

A TC de abdome e/ou a RM de abdome com colangiopancreatografia por RM devem ser utilizadas para estadiamento, assim como a EUS pode ter papel complementar, promovendo informações quanto à invasão vascular ou ao envolvimento linfonodal, além da obtenção amostras teciduais. O PET não é utilizado rotineiramente com esse intuito (DUCREUX et al., 2015).

O estadiamento guiado por laparoscopia é uma técnica minimamente invasiva que permite identificar lesões ocultas aos exames de imagem e que evita ressecções sem intenção de cura. Há registro de aproximadamente 20 a 48% dos pacientes apresentarem lesões consideradas ressecáveis pela TC, mas identificadas como irressecáveis através da laparoscopia (SHARMA et al., 2011), o que não é bem aceito, (DUCREUX et al., 2015). Por outro lado, o estadiamento guiado por laparoscopia pode beneficiar pacientes com achados radiográficos suspeitos ou CA 19-9 elevado (MIZRAHI et al., 2020).

A comprovação histológica de malignidade pré-operatória só é mandatória em casos de tumores irressecáveis ou quando há a proposta de quimioterapia neoadjuvante. A biópsia não é obrigatória para aqueles casos em que há planejamento de cirurgia curativa. Para as lesões em que os exames de imagem são inconclusivos, há a preferência pela realização de biópsias guiadas por EUS, uma vez que o risco de disseminação tumoral se eleva para as guiadas via percutânea. As

lesões metastáticas podem ser submetidas a biópsias através da via percutânea (US ou TC) ou da via endoscópica EUS (DUCREUX et al., 2015).

2.3 Acesso

Os pacientes com colestase extra-hepática necessitam de serviços com disponibilidade de exames de imagem e profissionais com experiência em procedimentos como endoscopia, radiologia, radiologia intervencionista e cirurgias hepatobiliares complexas.

A atenção primária, dentre outros papéis, tem a atribuição de executar as ações clínicas frente aos problemas de saúde de maior prevalência e coordenar o acesso aos demais serviços da rede assistencial por meio dos Complexos Reguladores (FERREIRA et al., 2010; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007; SANTOS et al., 2003, 2012).

O acesso adequado dos pacientes com obstrução biliar secundária ao câncer para avaliação e tratamento nos serviços com maior densidade tecnológica do Sistema Único de Saúde (SUS) depende, dentre outros fatores, da boa atuação clínica na atenção primária à saúde, da regulação da assistência e da acessibilidade aos serviços especializados. O acesso nos tempos desejáveis evita agravamento das complicações, como a obstrução biliar, reduz a quantidade de procedimentos desnecessários e pode garantir a abordagem terapêutica mais oportuna (SANTOS et al., 2008, 2012) e com melhor relação custo-efetividade. Na comparação entre pacientes que foram operados em média 21 e 112 dias após a TC, observou-se no segundo grupo mais investigações (TC, EUS, RM), todos necessitaram drenagem biliar pré-operatória, obtiveram menor taxa de ressecção, maior permanência hospitalar e maior custo por paciente (PANDÉ et al., 2019).

Os TPA podem agravar-se com a ocorrência de obstrução digestiva ou das vias biliares, de desnutrição, da dor abdominal crônica, dos sangramentos, de distúrbios de coagulação ou de infecções.

No SUS há a previsão de acesso universal, equitativo e hierarquizado e no caso dos TPA, o tempo de espera para o atendimento e a capacitação insuficiente dos profissionais para o manejo desses pacientes são fatores preponderantes na qualidade do tratamento e consequentes prognósticos. Adicionalmente, os Estados ainda têm grandes vazios assistenciais, sem serviços especializados em oncologia e

precisam produzir planos regionais de instalação deles mediante estruturação e aperfeiçoamento de uma rede de serviços regionalizada e hierarquizada de complexidade crescente e regulada para garantir a atenção integral à população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Também foi demonstrado que um longo intervalo de tempo entre diagnóstico e cirurgia é uma carga psicológica para o paciente e tem um efeito negativo na qualidade de vida. No ano de 2011, o Tribunal de Contas da União realizou auditoria na Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde e no Instituto Nacional de Câncer com o objetivo de avaliar a implementação da Política Nacional de Atenção Oncológica e constatou que no ano de 2010 apenas 15,9% dos tratamentos de radioterapia e 35,6% dos de quimioterapia iniciaram-se nos primeiros 30 dias. Além disso, o tempo médio de espera entre a data do diagnóstico e o início dos tratamentos foi de 76,3 dias no caso de quimioterapia e de 113,4 dias no caso de radioterapia. No Reino Unido, que conta com sistema de saúde com as mesmas características do SUS, no ano de 2007, mais de 99% dos pacientes receberam seu primeiro tratamento para câncer dentro de um mês a contar do diagnóstico (TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO, 2011)

Em decorrência da constatação e da percepção de demora para o início do tratamento de casos oncológicos no Brasil, a lei federal 12.732 do ano de 2012 estabeleceu um prazo máximo de 60 dias, contados do diagnóstico anatomopatológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica, para início do tratamento adequado. Adicionalmente, a Lei nº 13.896, do ano de 2019 estabeleceu que nos casos em que a principal hipótese diagnóstica for neoplasia maligna, os exames necessários à elucidação devem ser realizados no prazo máximo de 30 dias, mediante solicitação fundamentada do médico responsável. (BRASIL, 2012, 2019).

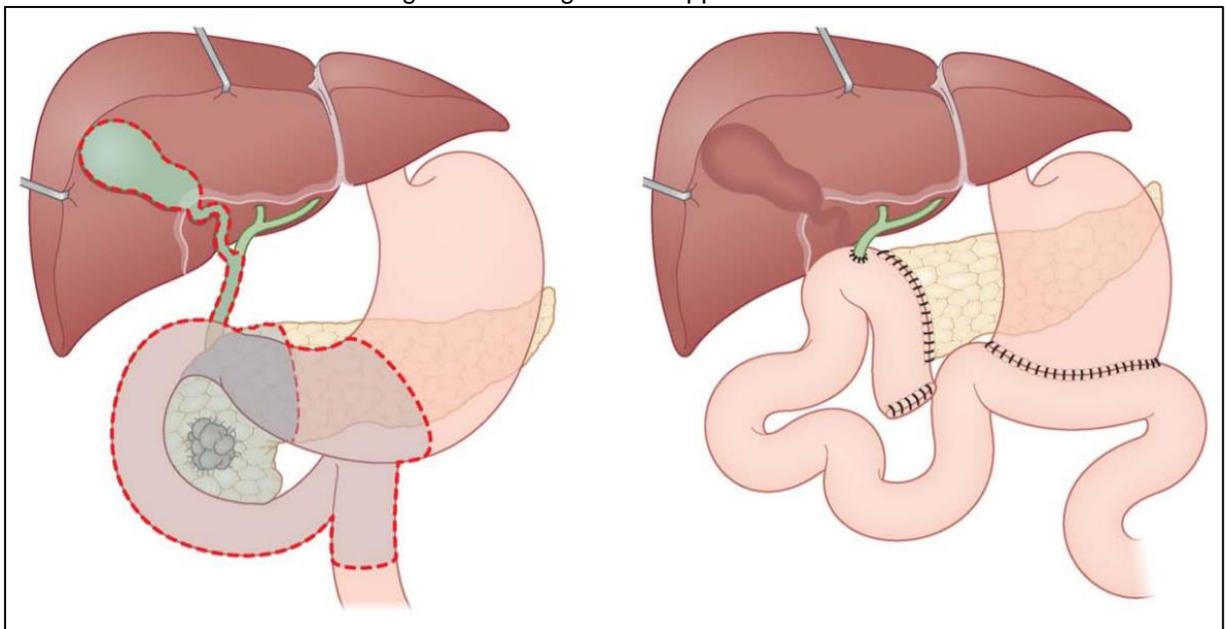
Apesar desse marco legal, há a percepção de que o tempo de espera, o acesso ao atendimento especializado e o diagnóstico ainda são tardios e, com isso, há prejuízo para o tratamento, seja ele curativo ou paliativo, o que pode associar-se a piores taxas de morbimortalidade. Não há estudos que avaliem os efeitos após a implantação dessa legislação em relação ao acesso, assistência e sua repercussão nos resultados clínicos-cirúrgicos para os TPA. Assim, a avaliação, no contexto dos TPA, pode caracterizar a influência das políticas públicas para acesso ao atendimento no SUS, em particular para o câncer, e sua influência no desfecho clínico. A

identificação dos eventuais obstáculos regulatórios e assistenciais, que interferem na qualidade da abordagem, pode subsidiar a seleção das melhores opções investigativas e terapêuticas, além de permitir a revisão de protocolos regulatórios e assistenciais.

2.4 Tratamento

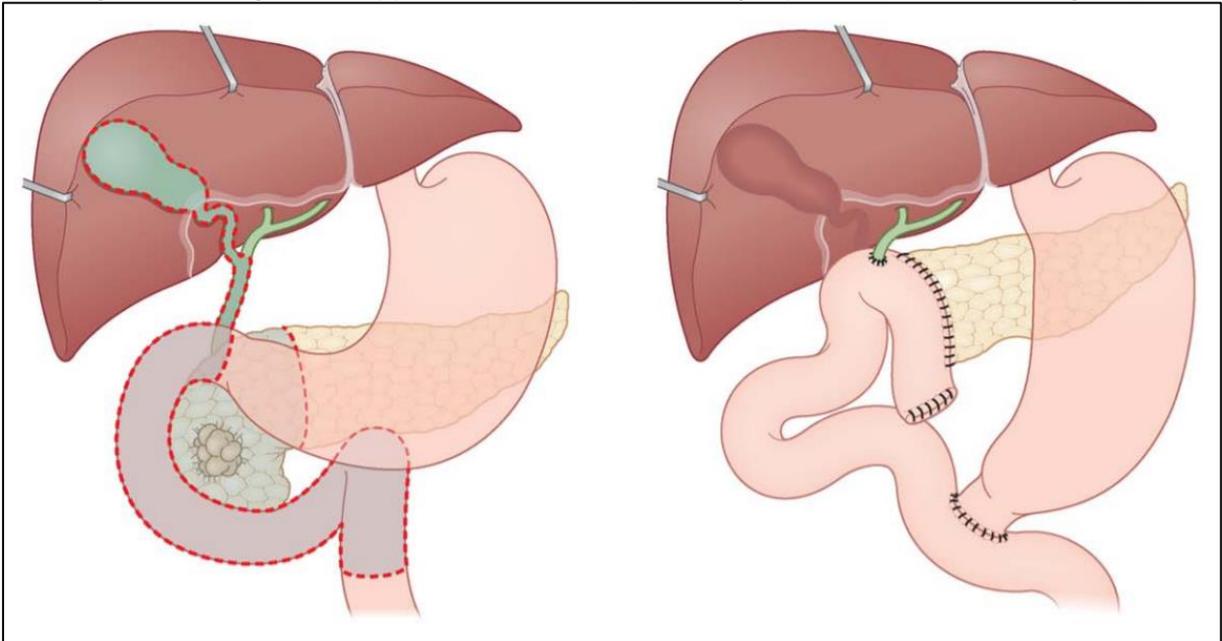
Apesar dos prognósticos ruins dos TPA, a cirurgia permanece sendo o único tratamento que oferece potencial cura. Os TPA são tipicamente ressecados com uma gastroduodenopancreatectomia (cirurgia de Whipple clássica), que inclui ressecção da cabeça pancreática, duodeno, jejuno proximal, colédoco, vesícula biliar e um segmento gástrico (Figura 4), ou com preservação pilórica, chamada de cirurgia de Whipple modificada ou cirurgia de Traverso-Longmire (Figura 5) (CHUNG et al., 2011; MIZRAHI et al., 2020; RIZVI et al., 2018; ZHENG-PYWELL; REDDY, 2019).

Figura 4 - Cirurgia de Whipple clássica



Fonte: (GARONZIK-WANG; MAJELLA DOYLE, 2015)

Figura 5 - Cirurgia de Whipple modificada com preservação pilórica (Traverso e Longmire)



Fonte: (GARONZIK-WANG; MAJELLA DOYLE, 2015)

Em meta-análise, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados comparando a cirurgia de Whipple clássica com a cirurgia com preservação pilórica (Traverso-Longmire), concluiu-se que a última, apresenta menor tempo operatório, menos perda sanguínea no intraoperatório e, conseqüentemente, menor necessidade de transfusão sanguínea, podendo haver a potencial desvantagem de evoluir com maior incidência de esvaziamento gástrico retardado (HÜTTNER et al., 2016).

Na tentativa de combinar as vantagens da preservação pilórica e reduzir a incidência de esvaziamento gástrico retardado, pensou-se em uma nova técnica, onde o anel pilórico é ressecado, porém mantendo o estômago com sua vascularização íntegra (ressecção pilórica). Porém em um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, com 95 pacientes no grupo da preservação pilórica e 93 pacientes no grupo de ressecção pilórica, concluíram que a última, não reduz a incidência ou a gravidade do esvaziamento gástrico retardado, visto que o mesmo é multifatorial e não apenas secundário à presença ou não do piloro, recomendando a cirurgia com preservação pilórica como tratamento de escolha (HACKERT et al., 2018).

Apesar da abordagem cirúrgica ser semelhante a todos os TPA, diferem entre si em termos de prognóstico e terapia sistêmica (neoadjuvância em aumento nos CP, mas não recomendados nos demais TPA), para isso, o diagnóstico pré-operatório é importante para planejamento terapêutico, o que pode impactar nos desfechos clínicos.

O diagnóstico pré-operatório da localização da origem do TPA é complexo devido a particularidade anatômica, onde existem várias estruturas muito próximas entre si, podendo gerar um diagnóstico equivocado em até 16% dos casos (VAN ROESSEL et al., 2021).

Uma das mais frequentes apresentações dos TPA é a colestase, que pode ser resolvida com o emprego de próteses (plásticas ou metálicas autoexpansível) através da inserção endoscópica. Esse procedimento é considerado factível em 90% dos casos e apresenta morbidade de 5% (MAIRE; SAUVANET, 2013).

A necessidade ou as vantagens da drenagem biliar pré-operatória nos pacientes com TPA com indicação do tratamento curativo ainda é objeto de discussão. A indicação desses procedimentos tem como justificativa a redução de riscos, complicações cirúrgicas e mortalidade. Por outro lado, diversos estudos, revelam maiores taxas de morbidade, com contaminação (bacteriana ou fúngica) da bile, o que favorece a infecção do sítio cirúrgico, a sepse no pós-operatório e o tempo de internação mais prolongado (FANG et al., 2012; GONG et al., 2020; SANTOS et al., 2005; VAN DER GAAG et al., 2010). Assim, a drenagem pré-operatória das vias biliares deve ser empregada naqueles casos em que a colangite está presente, para aqueles em que a cirurgia de ressecção não será realizada em aproximadamente 2 semanas após o diagnóstico e os pacientes que serão submetidos a quimioterapia neoadjuvante e encontram-se ictericos (DUCREUX et al., 2015; DUMONCEAU et al., 2018).

As taxas de complicações pós-operatórias e infecção de ferida operatória são menores para aqueles pacientes submetidos à ressecção precoce em relação àqueles submetidos à drenagem pré-operatória (SCHEUFELE et al., 2017).

O tratamento paliativo está indicado em 70% dos TPA localizados na cabeça do pâncreas. Também não são candidatos à ressecção com intenção curativa, 58% dos colangiocarcinomas distais, 48% dos adenocarcinomas de duodeno e 27% dos cânceres da ampola de Vater, e (HESTER et al., 2019).

A maioria dos estudos confirmam que uma vez que se tem o diagnóstico clínico dos CP, há rápida evolução para o estágio avançado, com média de 14 meses para progressão do estágio T1 para T4 (YU et al., 2015). A palição considerada padrão ainda é objeto de controvérsia, uma vez que os critérios de inclusão variam muito com os protocolos empregados, os custos são altos e a disponibilidade da maioria dos recursos técnicos e materiais ainda é restrita a alguns centros especializados.

A palição da obstrução digestiva estabelecida, pode ser realizada cirurgicamente, com a realização de uma derivação digestiva (gastrojejunostomia), assim como por via endoscópica com a colocação de uma prótese duodenal metálica autoexpansível. Para casos em que não há obstrução digestiva estabelecida, mas a irressecabilidade do tumor é definida no intraoperatório, pode-se realizar a derivação digestiva profilaticamente, reduzindo a incidência de obstrução da saída gástrica sem aumentar a morbidade cirúrgica, associado à derivação biliar caso o paciente encontra-se colestático (dupla derivação) (GURUSAMY; KUMAR; DAVIDSON, 2013).

A palição da obstrução biliar estabelecida, deve ser realizada, preferencialmente, por endoscopia, com a colocação de uma prótese biliar metálica autoexpansível, visto que estudos recentes mostraram vantagens em relação à drenagem cirúrgica ou percutânea (DUMONCEAU et al., 2018).

3 OBJETIVO

Avaliar os efeitos de legislação sobre acesso à atenção oncológica de pacientes com tumores periampolares em rede assistencial pública, de densidade tecnológica crescente, e acesso regulado.

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo mediante revisão de prontuários de pacientes diagnosticados com TPA, tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) que é público, de ensino e de referência terciária-quaternária.

4.2 Critérios de inclusão e criação dos grupos

Foram selecionados pacientes com TPA nas seguintes codificações do Código Internacional de Doenças (CID): neoplasia de cabeça de pâncreas (C250), neoplasia da ampola de Vater (C241), neoplasia de colédoco distal (C240) e neoplasia de duodeno (C170, D132). Os casos com descrição no sistema de registro hospitalar de neoplasia de pâncreas (C258 e C259), neoplasia de vias biliares (C248 e C249) e neoplasia das vias biliares extra-hepáticas (C240), foram avaliados para determinar a real localização da lesão.

Os pacientes foram agrupados, temporalmente, entre aqueles atendidos entre os anos de 2009 e 2011 (GAL), antes da Lei Federal nº 12.732, promulgada em novembro do ano de 2012, sobre acesso ao diagnóstico e tratamento de pacientes oncológicos, e depois da sua vigência (GDL), entre os anos de 2014 e 2016.

Após a triagem dos casos (Fluxograma 1), foram selecionados 81 pacientes no GAL e 151 no GDL. Durante a revisão de prontuário, observou-se que em ambos os grupos (GAL e GDL) existiam pacientes, 14 e 24 respectivamente, que não possuíam diagnóstico histopatológico da origem exata da neoplasia, mas foram mantidos como TPA de origem indeterminada, pois assim foram tratados com base no diagnóstico clínico, radiológico e endoscópico.

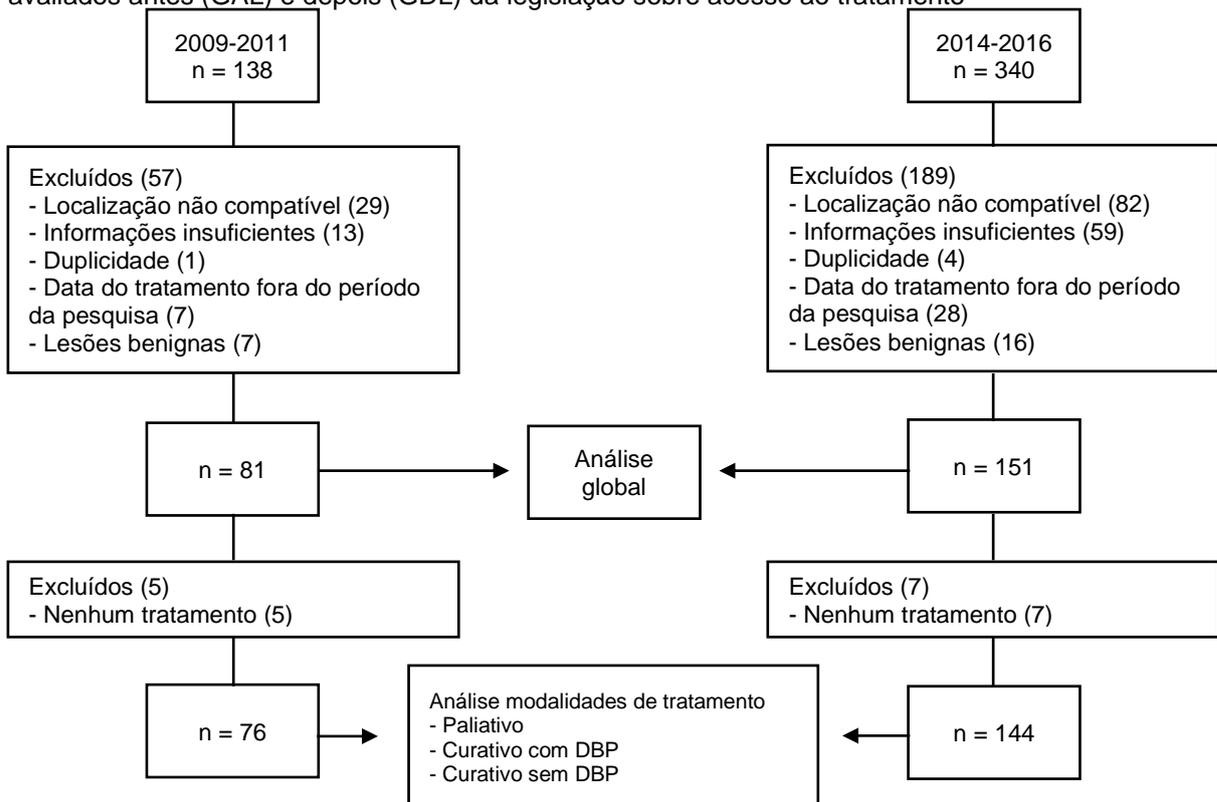
Além da divisão temporal em GAL e GDL, também foi realizada uma subdivisão de acordo a modalidade de tratamento instituído: o primeiro, pacientes que não realizaram a ressecção cirúrgica com intenção curativa mas foram submetidos a pelo menos um tratamento específico; o segundo, pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa de forma direta, sem drenagem biliar pré-operatória, e por último, os pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica com

intenção curativa com drenagem biliar pré-operatória. Para esta análise, foram excluídos pacientes que não receberam terapia específica.

Para as análises temporais, foram definidos como tempo de sintomas, o referido pelo próprio paciente em consulta e/ou encaminhamento médico com a história da doença atual; como atendimento especializado, a consulta com a equipe da Cirurgia Digestiva no HCFMRP-USP, no ambulatório específico ou o dia da internação hospitalar em casos de transferências entre unidades hospitalares. O início de tratamento, foi estabelecido como o dia do ato cirúrgico (curativo ou paliativo), da drenagem biliar (pré-operatória ou paliativa, endoscópica ou percutânea) e, eventualmente, o início da quimioterapia.

Para análise das taxas de complicações após o primeiro tratamento, foi considerado todo o período de seguimento do paciente.

Fluxograma 1 - Procedimentos e critérios para a seleção dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento



CID (Código Internacional de Doenças); Lesões benignas (Tumores Neuroendócrinos; Adenoma de Papila Duodenal; Tumor Sólido Pseudopapilar do Pâncreas e Neoplasia Mucínica Papilar Ductal); DBP (Derivação Biliar Pré-Operatória)

4.3 Coleta dos dados e formulação do protocolo de pesquisa

A coleta de dados incluiu informações demográficas e clínicas, a investigação complementar e procedimentos realizados, bem como aspectos temporais e locais de atendimento desde o início doença, com a eventual passagem pela atenção primária até a chegada ao serviço de referência mediante anotação do início sintomas até atendimento no serviço de referência, a primeira modalidade de tratamento, seja endoscópica, percutânea, cirúrgica ou sistêmica, complicações e internação hospitalar (Apêndice 1).

4.4 Custo da atenção à saúde

Na avaliação dos custos adotou-se o método do micro custeio dos todos os procedimentos diagnósticos (endoscópicos, radiológicos) ou terapêuticos (endoscópicos, cirúrgicos e anestésico, incluindo tempo de recuperação pós-anestésica). Foi contabilizado o período de internação hospitalar na enfermaria e unidade de terapia intensiva nos primeiros 30 dias após o tratamento.

Adicionalmente, pelo método de custeio por absorção, obteve -se os custos diretos e indiretos, mediante critérios de rateio simples para as despesas com pessoal, tecnologias, água, luz, telefone, dentre outros.

Nessas circunstâncias, considerou-se para cada dia de internação em enfermaria e em terapia intensiva o valor de R\$ 590,79 e R\$ 2.529,94, respectivamente. O tratamento cirúrgico foi calculado considerando o tempo de sala cirúrgica, no valor por hora de R\$ 1.114,62 (incluído médico anestesista). A hora da sala de recuperação pós-anestésica foi contabilizada em R\$ 39,38.

Os custos dos exames diagnósticos foram: ultrassonografia do abdome R\$ 81,85, tomografia do abdome R\$ 221,38, colangiorrressonância R\$ 440,32 e ecoendoscopia R\$ 311,63. O custo total da drenagem endoscópica (excluindo as próteses) foi de R\$ 646,83. O custo das próteses biliares plásticas, metálica descoberta, metálica totalmente coberta e metálica parcialmente coberta forma de, respectivamente, R\$ 275,84, R\$2.721, R\$ 4.476,47 e R\$ 4.576,47.

O custo total de uma drenagem percutânea foi calculado em R\$ 280,47 (excluindo prótese e dreno); o custo do dreno biliar interno-externo foi de R\$ 350,00 e da prótese metálica de R\$ 2.034,50.

4.5 Análise estatística

As comparações entre grupos das variáveis qualitativas foram feitas através dos testes exato de Fisher e Qui-Quadrado e das variáveis quantitativas do teste de Mann-Whitney. A análise de sobrevivência foi expressa pelas curvas de Kaplan-Meier e para verificar as diferenças entre essas curvas foi utilizado o teste de LogRank. Para relacionar a sobrevivência dos GAL e GDL com as modalidades de tratamento foi proposto o modelo de riscos proporcionais de Cox (LEE; WANG, 2003), brutos e ajustados, com o cálculo do Hazard Ratio (HR).

Para estimar os custos de interesse foi proposto um modelo linear generalizado com distribuição Gamma com função de ligação log. A classe de modelos lineares generalizados é uma extensão do modelo linear tradicional que permite que a média populacional seja dependente de um preditor linear através de uma função de ligação não linear e permite que a distribuição de probabilidade da variável resposta seja qualquer membro da família exponencial (Distribuição Normal, Binomial, Poisson e Gama) (MCCULLAGH; NELDER, 1989).

4.6 Comitê de ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP (parecer nº 3.920.194).

5 RESULTADOS

A distribuição por sexo, idade, origem dos TPA, localização etiológica e tipo de serviço assistencial que realizou o atendimento na atenção pré-hospitalar foi semelhante entre o GAL e o GDL (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição por sexo, idade, localização dos TPA e tipo de serviço assistencial que realizou o atendimento na atenção pré-hospitalar nos pacientes avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.

Variáveis	GAL (2009-2011)	GDL (2014-2016)
	(n = 81)	(n = 151)
Sexo, <i>n</i> (%)		
Masculino	40 (49,4%)	78 (51,7%)
Feminino	41 (50,6%)	73 (48,3%)
Idade, anos, média	64,4	66,2
Localização, <i>n</i> (%)		
Cabeça do pâncreas	45 (55,6%)	96 (63,6%)
Ampola de Vater/Papila	18 (22,2%)	20 (13,2%)
Duodeno	3 (3,7%)	3 (2,0%)
Colangiocarcinoma distal	1 (1,2%)	8 (5,3%)
Origem indeterminada (inconclusivo)	2 (2,5%)	9 (6,0%)
Periampolares sem diagnóstico histológico	12 (14,8%)	15 (9,9%)
Serviço de origem, <i>n</i> (%)		
Atenção primária	3 (3,7%)	14 (9,3%)
Ambulatório especialidades	3 (3,7%)	9 (6%)
Urgência	10 (12,3%)	27 (17,8%)
Rede privada	3 (3,7%)	9 (6%)
Não registrado	57 (70,4%)	81 (53,6%)
Transferências inter e intra-hospitalares	5 (6,2%)	11 (7,3%)

Dos pacientes que tiveram como origem o serviço de urgência, apenas 30% (3/10) no GAL e 24% (6/25) no GDL, apresentavam-se com quadro clínico de colangite aguda.

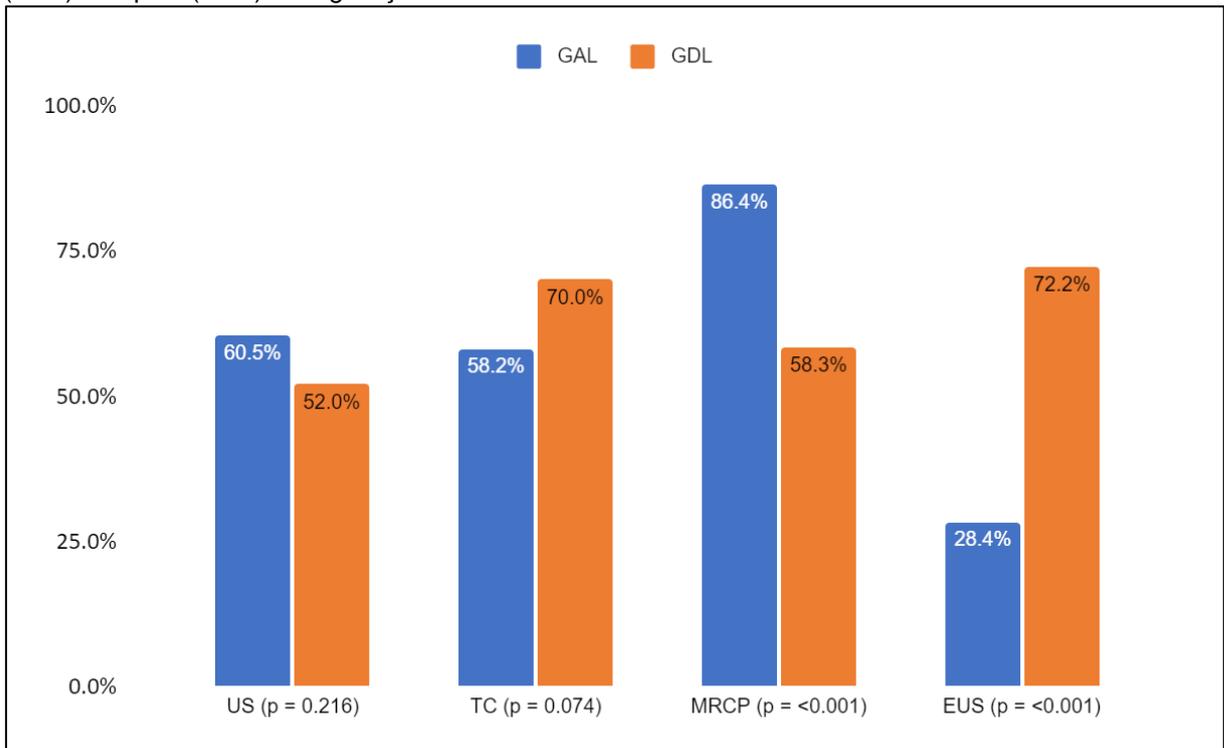
Os sintomas mais frequentes na admissão foram icterícia, síndrome consumptiva e dor abdominal, sem diferença na distribuição entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência dos sinais, sintomas e síndromes nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.

Sinais e sintomas	GAL (2009-2011)	GDL (2014-2016)	p
	(n = 81)	(n = 151)	
Icterícia, n (%)	69 (85,2%)	127 (84,1%)	1,000
Síndrome consumptiva, n (%)	57 (70,4%)	99 (65,6%)	0,557
Dor abdominal, n (%)	51 (63,0%)	94 (62,3%)	1,000
Hiporexia, n (%)	36 (44,4%)	62 (41,1%)	0,676
Prurido, n (%)	32 (39,5%)	41 (27,2%)	0,056
Náuseas e vômitos, n (%)	19 (23,5%)	41 (27,2%)	0,638
Massa abdominal, n (%)	15 (18,5%)	16 (10,6%)	0,107
Febre (colangite), n (%)	9 (11,1%)	23 (15,2%)	0,431
Hemorragia digestiva, n (%)	5 (6,2%)	7 (4,6%)	0,757

A maioria dos pacientes foram submetidos a mais de um tipo de exame de imagem para o diagnóstico (Gráfico 1). No GAL e GDL, 50,6% e 35,7%, respectivamente, foram submetidos concomitantemente à tomografia computadorizada e ressonância magnética. A maioria dos pacientes incluídos tinham diagnóstico anatomopatológico obtidos por meio da punção ecoguiada ou por meio de produto da operação: 82,7% no GAL e 84,1% no GDL. No GDL houve menor emprego de ressonância magnética (GAL: 86,42% vs GDL: 58,28%; $p = <0,001$) e maior emprego da ecoendoscopia no diagnóstico (GAL: 28,4% vs GDL: 72,1%; $p = <0,001$).

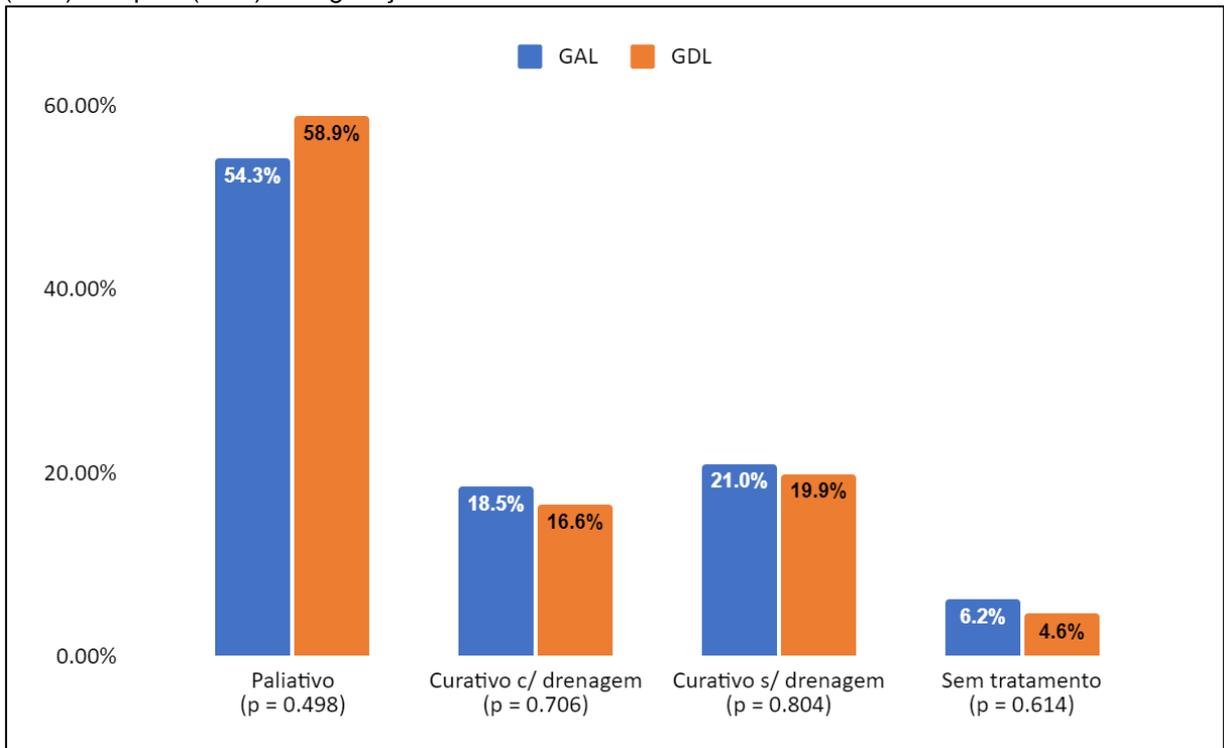
Gráfico 1 - Exames diagnósticos utilizados nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.



US = Ultrassonografia. TC = Tomografia. MRCP = Colangiressonância. EUS = Ecoendoscopia.

A maioria dos pacientes foram submetidos a tratamento paliativo: 54,3% e 58,9% respectivamente, no grupo GAL e GDL (Gráfico 2). No GDL destaca-se o aumento significativo do emprego de procedimentos endoscópicos para a palição da obstrução biliar (GAL: 56,8% vs GDL: 79,8%; $p < 0,001$). O tratamento com intenção curativa, foi semelhante entre os grupos, 39,5% no grupo GAL e 36,4% no grupo GDL. Dentre os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica, a drenagem biliar pré-operatória foi realizada em 46,9% no grupo GAL e 45,5% no GDL. O tratamento oncológico não foi realizado em 6,2% e 4,6%, respectivamente, nos grupos GAL e GDL.

Gráfico 2 – Modalidade terapêutica inicial nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.



As taxas de complicações na admissão dos pacientes do GAL e no GDL foram de 88,9% e 81,4%, e após tratamento de 90,6% e 79,4%, respectivamente, com menor incidência de sepse no GDL (respectivamente de 18,5% e 6,6%; $p=0,007$) (Tabela 3).

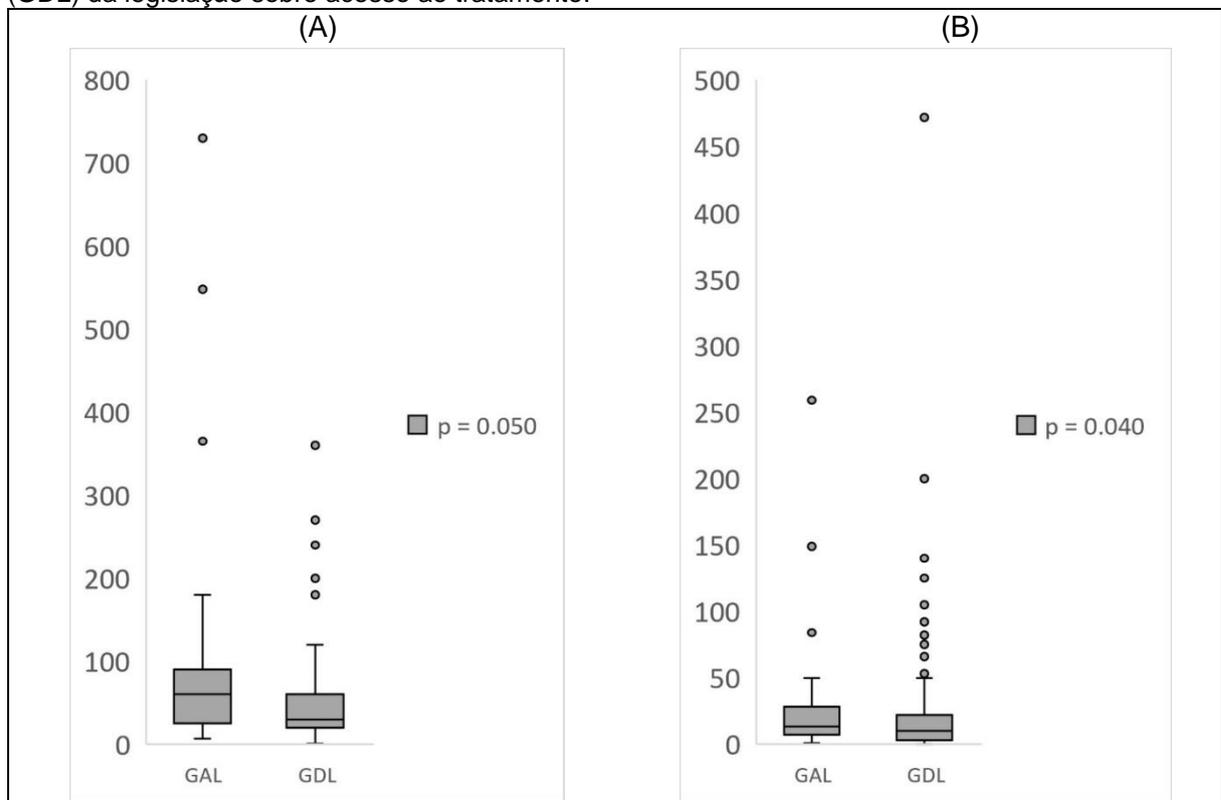
Tabela 3 - Complicações nos pacientes com tumores periampolares após início do tratamento, avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.

Complicações pós-intervenções	GAL (2009-2011)	GDL (2014-2016)	p
	(n = 81)	(n = 151)	
Colangite, n (%)	15 (18,5%)	33 (21,9%)	0,612
Obstrução Biliar, n (%)	6 (7,4%)	7 (4,6%)	0,385
Obstrução da Prótese, n (%)	6 (7,4%)	22 (14,6%)	0,140
Obstrução Digestiva, n (%)	5 (6,2%)	16 (10,6%)	0,340
Sepse, n (%)	15 (18,5%)	10 (6,6%)	0,007
Sangramento, n (%)	15 (18,5%)	19 (12,6%)	0,246
Pancreatite Aguda, n (%)	2 (2,5%)	4 (2,6%)	1,000
Fístula Biliar, n (%)	1 (1,2%)	2 (1,3%)	1,000
Fístula Pancreática, n (%)	6 (7,4%)	4 (2,6%)	0,101
Coleperitônio, n (%)	2 (2,5%)	0 (0%)	0,121
Abscesso Hepático, n (%)	3 (3,7%)	1 (0,7%)	0,124
Clínicas†, n (%)	44 (54,3%)	68 (45%)	0,215

†: Pacientes que tiveram uma ou mais das complicações clínicas avaliadas: Pneumonia; Atelectasia; Asma; Broncoespasmo; Trombose Venosa Profunda; Tromboembolismo Pulmonar; Edema Agudo de Pulmão; Lesão Renal Aguda; Infecção de Trato Urinário; Fibrilação Atrial; Infarto Agudo do Miocárdio; Insuficiência Cardíaca; Parada Cardiorrespiratória Revertida; Alterações metabólicas (distúrbios hidroeletrólíticos ou ácido básico); estado confusional agudo.

Na análise global, houve uma redução significativa do tempo mediano, em dias, entre o início dos sintomas e o atendimento no HCFMRP-USP de 60 no GAL para 30 no GDL ($p=0,050$), assim como o tempo entre o atendimento hospitalar e o tratamento oncológico (GAL: 13,5 vs GDL: 10; $p=0,040$), conforme gráfico 3.

Gráfico 3 – Tempos, em dias, entre o início dos sintomas até o atendimento especializado (A) e para início do tratamento (B) dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.



No grupo de pacientes submetidos a tratamento paliativo, o tempo mediano, em dias, entre o início dos sintomas e o atendimento no HCFMRP-USP reduziu-se, mas sem diferença significativa (GAL: 52,5 vs GDL: 30, $p=0,229$) (Gráfico 4). Neste mesmo grupo, o tempo mediano, em dias, entre o atendimento e o tratamento oncológico reduziu-se significativamente no grupo GDL (GAL: 16 vs GDL: 8; $p=0,026$) (Gráfico 5). Para os pacientes submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa, com drenagem biliar pré-operatória não houve redução significativa do tempo mediano, em dias, entre o aparecimento dos sintomas e o atendimento no HCFMRP-

USP (Gráfico 4), (GAL: 60 vs GDL: 60; $p=0,662$), assim como no tempo entre esse e o início do tratamento (GAL: 9,5 vs GDL: 12; $p=0,747$) (Gráfico 5). Nos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa, sem drenagem biliar pré-operatória houve redução do tempo mediano, em dias, sem diferença significativa, entre o aparecimento dos sintomas e atendimento no HCFMRP-USP (GAL: 60 vs GDL: 30; $p=0,080$) (Gráfico 4); o tempo do atendimento no HCFMRP-USP e o início do tratamento, também, ficou inalterado (GAL: 12 vs GDL: 15; $p=0,731$) (Gráfico 5)

Gráfico 4 – Tempo, em dias, entre o início dos sintomas até o atendimento especializado dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento, submetidos a tratamento paliativo e com intenção curativa, com e sem drenagem biliar pré-operatória.

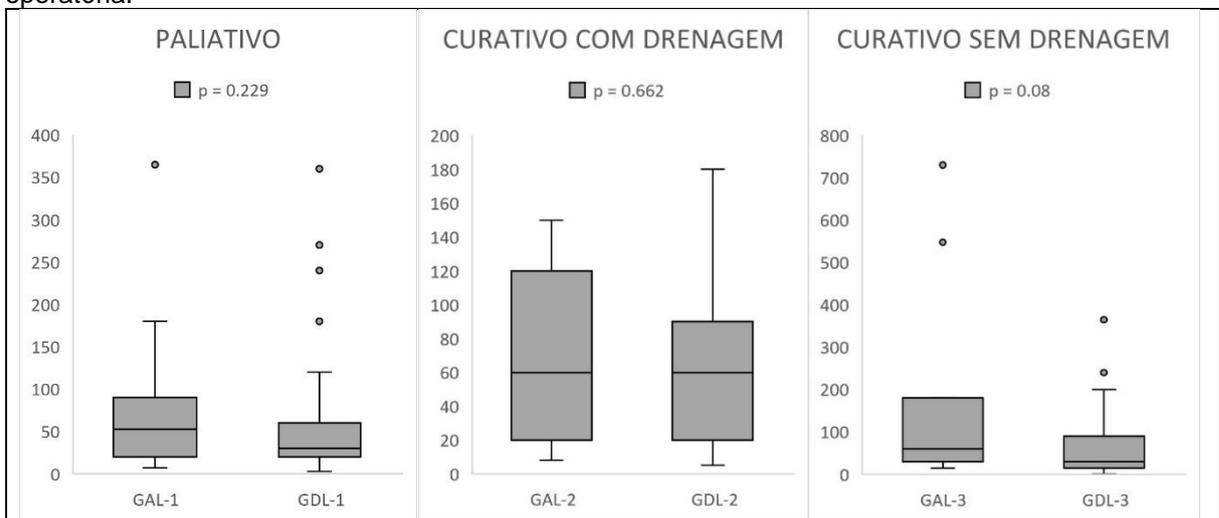
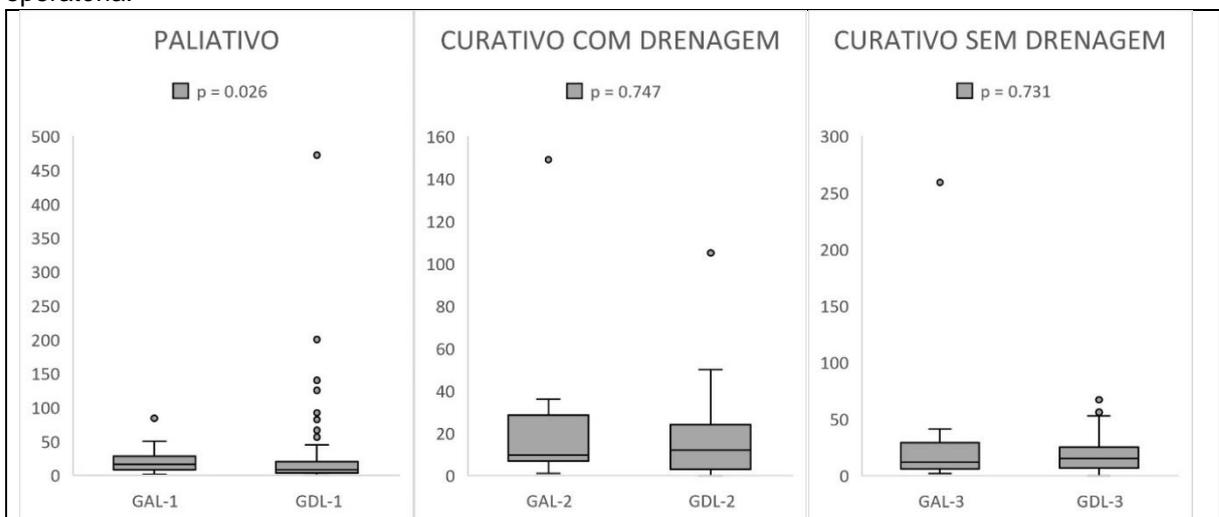
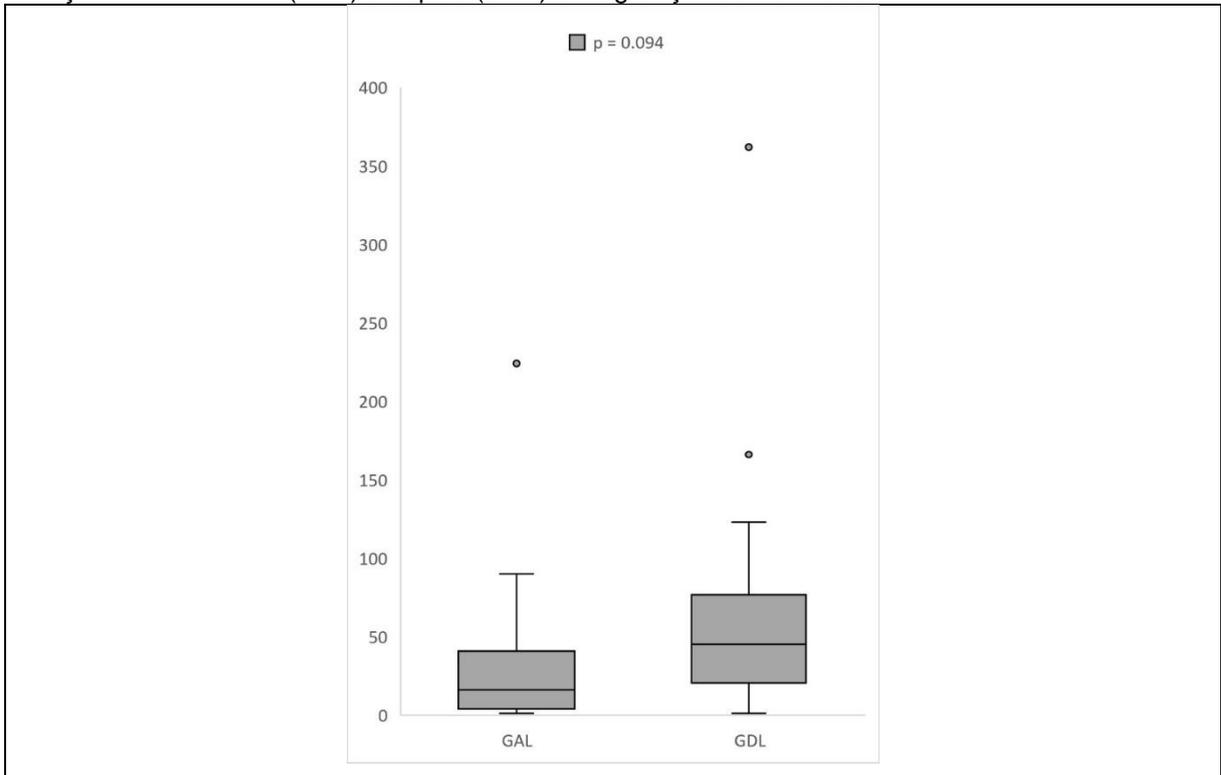


Gráfico 5 – Tempo, em dias, entre o atendimento especializado e o início do tratamento dos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento, submetidos a tratamento paliativo e com intenção curativa, com e sem drenagem biliar pré-operatória.



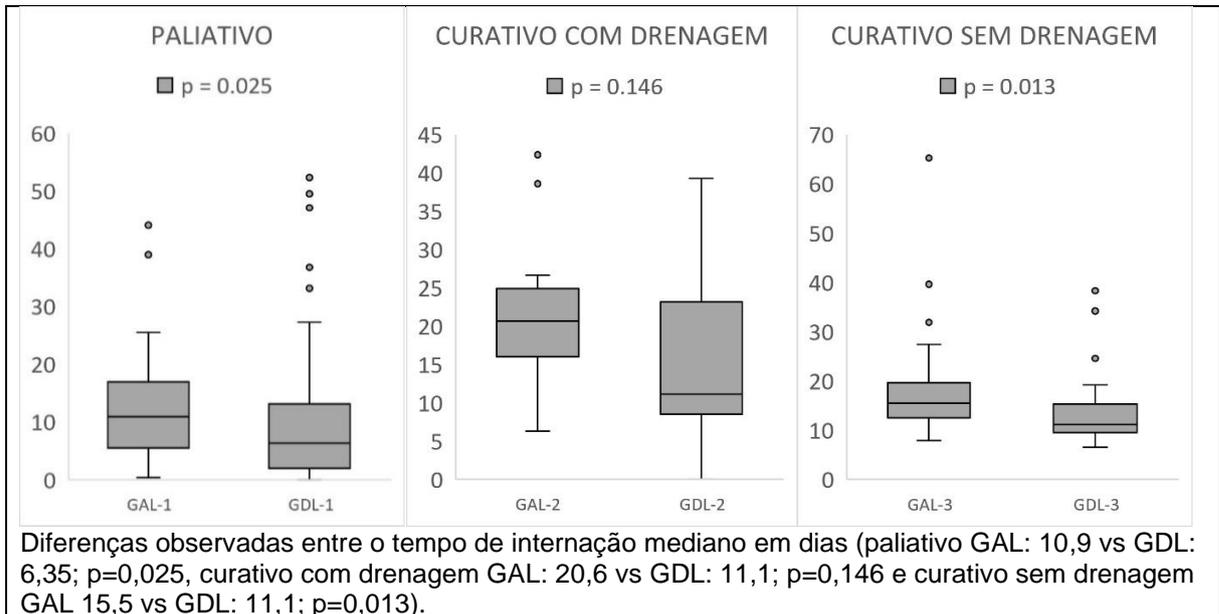
O período de espera mediano, em dias, para a realização de cirurgia após a drenagem biliar pré-operatória foi próximo ao dobro no grupo GDL (GAL: 16 vs GDL: 45; $p=0,094$), conforme Gráfico 6.

Gráfico 6 – Tempo, em dias, entre a drenagem biliar pré-operatória e a ressecção cirúrgica com intenção curativa antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao tratamento.



Houve redução do tempo mediano, em dias, do tempo de internação hospitalar após o tratamento, considerando os primeiros 30 dias deste, tanto na análise global (GAL 14,3 vs GDL 9,3; $p<0,001$) como na análise conforme modalidade de tratamento, apesar que sem significância no grupo submetido à ressecção cirúrgica com intenção curativa com drenagem biliar pré-operatória (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Tempo de internação, em dias, em cada modalidade terapêutica nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao diagnóstico e tratamento.



5.1 Custo da assistência à saúde

Houve redução do custo médio em reais na análise global (GAL R\$ 20439 vs GDL R\$ 15141; $p=0,004$) e no grupo com abordagem curativa sem drenagem biliar pré-operatória (GAL R\$ 30261 vs GDL R\$ 19165; $p=0,009$), conforme tabela 4.

No grupo com abordagem curativa com drenagem biliar pré-operatória, o custo médio em reais foi de R\$ 28180 no GAL e R\$ 24968 no GDL, sem diferença significativa ($p=0,393$).

No grupo de pacientes submetidos a tratamento paliativo, o custo mediano, em reais, reduziu-se, mas sem diferença significativa (GAL R\$ 13335 vs GDL R\$ 11024; $p=0,179$).

Tabela 4 - Análise de custo em reais da assistência à saúde nos pacientes com tumores periampolares avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao diagnóstico e tratamento e em cada modalidade terapêutica.

Modalidade terapêutica	GAL (2009-2011)	GDL (2014-2016)	p
Global			
Média em reais (R\$)	20439	15141	0,004
IC95%	17352-24075	13411-17093	
Curativo com DBP			
Média em reais (R\$)	28180	24968	0,393
IC95%	22680-35013	21103-29541	
Curativo sem DBP			
Média em reais (R\$)	30261	19165	0,009
IC95%	23413-39112	15543-23631	
Paliativo			
Média em reais (R\$)	13335	11024	0,179
IC95%	10640-16714	9405-12921	

R\$: real brasileiro; DBP: drenagem biliar pré-operatória; IC95%: intervalo de confiança 95%

5.2 Sobrevida

Não houve diferença entre os grupos em relação à sobrevida global e nas diferentes modalidades de tratamento (Gráfico 8).

Não houve diferença de sobrevida global ($p=0,49$) entre os grupos antes ou após a lei, em 1 ano (GAL: 48% vs GDL: 47%), com média de sobrevida de 23,6 meses e 20,6 meses ($p=0,49$), respectivamente.

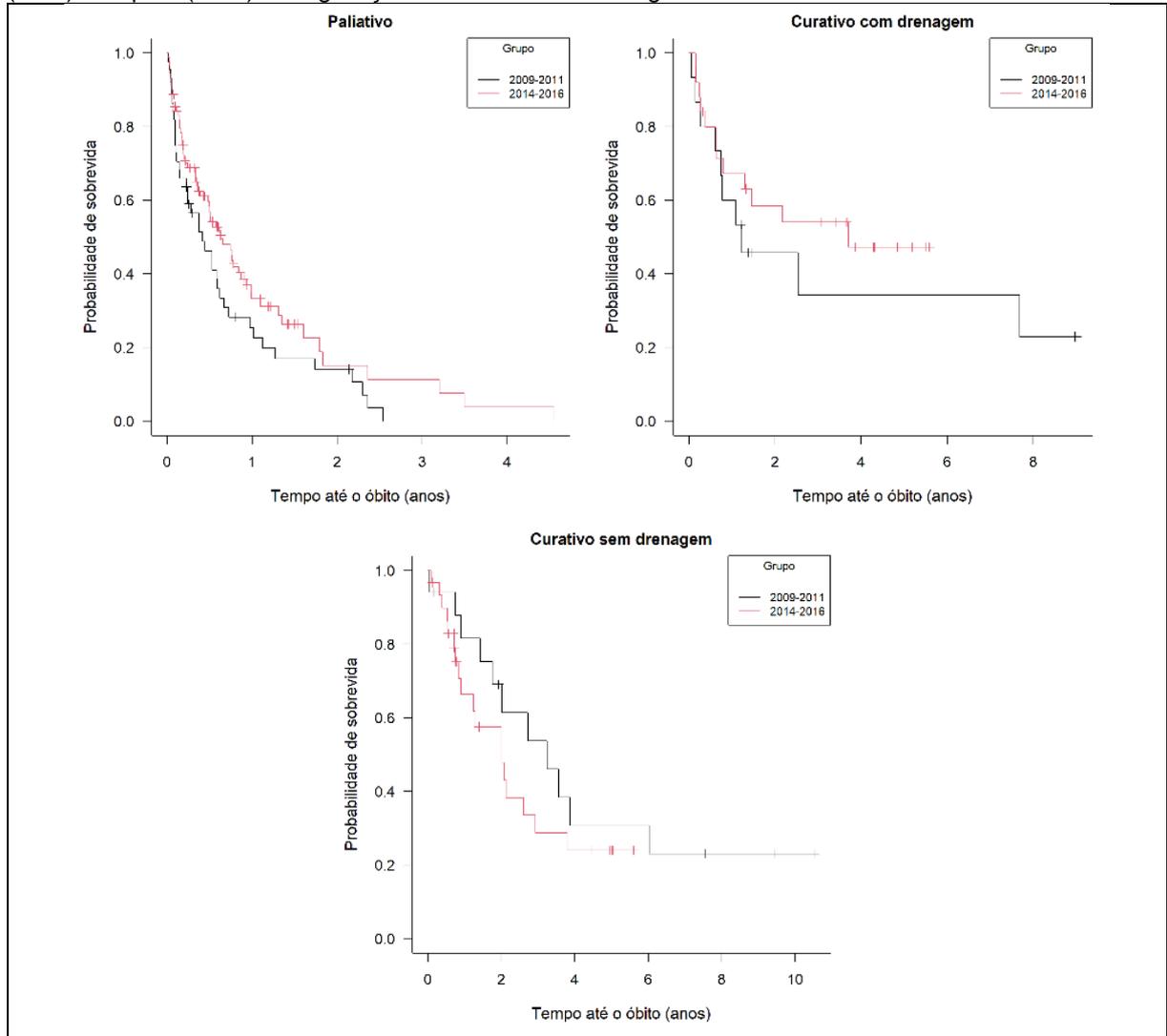
Nos pacientes submetidos ao tratamento paliativo, não houve diferença na probabilidade de sobrevida em 1 ano (GAL: 25% vs GDL: 33%; $p=0,08$). No GAL a probabilidade de sobrevida em 3 anos foi 0, enquanto no GDL foi de 11%. A sobrevida média foi de 8,4 meses em GAL e 12,7 meses para GDL ($p=0,08$).

No grupo com abordagem curativa e drenagem biliar pré-operatória, as probabilidades de sobrevida em 1 e 3 anos ano foram, respectivamente, de 60% e 34% no GAL e 67% e 54% no GDL, sem diferença significativa. A sobrevida média para o GAL foi 39,1 meses e para o GDL de 28,2 meses ($p=0,37$), sem diferença significativa.

No grupo com abordagem curativa sem drenagem biliar pré-operatória as probabilidades de sobrevida em 1 e 3 anos ano foram, respectivamente, de 82% e 54% no GAL e 66%, 29% no GDL, sem diferença significativa. A sobrevida média para

o GAL foi de 40 meses e para o GDL de 24,7 meses ($p=0,33$), sem diferença significativa.

Gráfico 8 - Probabilidade de sobrevida em cada grupo, por modalidade terapêutica avaliados antes (GAL) e depois (GDL) da legislação sobre acesso ao diagnóstico e tratamento.



6 DISCUSSÃO

A percepção da oferta de acesso e atenção à saúde aquém do esperado nos sistemas públicos de saúde de acesso universal, organizados em redes assistenciais hierarquizadas, de densidade tecnológica crescente e regulada é um fenômeno frequentemente debatido (LEDDIN et al., 2008; PATERSON et al., 2006), e tem motivado a elaboração, a implantação e a avaliação de estratégias para aperfeiçoar a identificação de riscos e necessidades nas atividades assistenciais, bem como de garantia de acesso ao diagnóstico e tratamento oportunos (FERREIRA et al., 2010; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007; SANTOS et al., 2008), sobretudo nas urgências e na atenção oncológica.

O desempenho dos diferentes componentes das redes assistenciais de saúde depende da estrutura e da organização, da oferta e da qualidade dos recursos humanos para atuar na interface entre a APS, a regulação da assistência e os serviços de referência e pode ser beneficiado com o emprego de protocolos clínicos e regulatórios, da interoperabilidade entre sistemas de informação e da telessaúde (FERREIRA et al., 2010; LOPES; SANTOS; SCARPELINI, 2007; SANTOS et al., 2008).

A resposta oferecida pelos poderes legislativo e executivo brasileiros para estabelecer tempo para diagnóstico e tratamento do câncer, por meio de lei, induziu o aumento de atendimentos de TPA no hospital de referência (GAL: n = 81 vs GDL: n = 151), além de redução significativa do tempo mediano em dias entre o início dos sintomas e o atendimento especializado (GAL: 60 vs GDL: 30; p=0,050), apesar de estar no limite preconizado pela legislação.

O aumento do número de atendimentos no hospital de referência ocorreu pelo redirecionamento de atendimentos de média complexidade, sobretudo das doenças não oncológicas, para outros dois hospitais públicos gerais e de média complexidade, que juntamente com o HCFMRP-USP compõem uma rede assistencial de serviços vinculada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Essa reorganização de fluxo de certa forma acelerou o papel de referência terciária do HCFMRP-USP na rede assistencial e subsidiou outras medidas relacionadas a investimentos e gestão para esse conjunto de hospitais e para a própria Unidade de Ensino.

O diagnóstico no limite de tempo máximo estabelecido pela legislação, de 30 dias, deve ser apenas uma referência, mas não atende às formas de apresentação

clínica da maioria dos pacientes com TPA, que cursam com síndrome colestática, eventualmente associada à colangite, sangramento e obstrução digestiva, que podem necessitar de diagnóstico e tratamento mais precoces e oportunos (ANVISA, 2021; FREELOVE; WALLING, 2006; LEDDIN et al., 2008; MAYUMI et al., 2018; PATERSON et al., 2006; SANTOS et al., 2008; WANG; YU, 2014).

O tempo mediano em dias para início do tratamento reduziu após a legislação (GAL: 13,5 vs GDL: 10; $p=0,040$), e sempre foi um tempo menor que o preconizado pela lei, de 60 dias, e está alinhado aos tempos considerados como padrão aceitável na literatura (MCLEAN et al., 2013; RAPTIS et al., 2010).

Dessa forma, embora a legislação limite em 90 dias o tempo total para o diagnóstico e o início do tratamento oncológico (30 dias para o diagnóstico e 60 dias para o tratamento), os pacientes demoraram cerca de 40 dias, sendo 30 dias a mediana para chegarem ao hospital de referência e 10 dias a mediana para iniciarem o tratamento. A redução de 50% do tempo entre o início dos sintomas e o atendimento especializado, à semelhança do que vem sendo praticado no hospital de referência que utiliza cerca de 20% do tempo estabelecido pela lei, atenderia ao tempo recomendado pela literatura, de cerca de 30 dias, para abordagem das síndromes colestáticas, consumptivas e obstrutivas (MCLEAN et al., 2013; PATERSON et al., 2006; RAPTIS et al., 2010; SANTOS et al., 2008).

O tempo de espera entre a consulta especializada e a cirurgia, pode influenciar as taxas de operabilidade dos pacientes ictericos, mas não modifica as taxas de ressecabilidade e sobrevida (BRUGEL et al., 2021; RAPTIS et al., 2010; STEEN et al., 2020), como também foi demonstrado no presente estudo. Por outro lado, o tempo entre o atendimento especializado e o início do tratamento, dentro do preconizado pela legislação, registrado nesse estudo, pode não modificar a sobrevida, mas tem benefícios já documentados, como a redução do custo assistencial, garantindo a sustentabilidade do sistema universal de saúde e otimizando o uso do orçamento, conhecidamente limitado do sistema de saúde público.

A realização da cirurgia em até 21 dias após o diagnóstico radiológico cursa com menor necessidade de drenagem biliar pré-operatória, maior taxa de ressecção, menor tempo de internação hospitalar, menos readmissões hospitalares e menores custos, em comparação com pacientes operados tardiamente, após 112 dias (PANDÉ et al., 2019).

Os achados demográficos e de apresentação clínica nos grupos estudados foram semelhantes àqueles registrados na literatura, assim como a localização dos TPA, sendo câncer de pâncreas o mais frequente, seguido pelo câncer de ampola de Vater. O exame histopatológico não foi suficiente para definir a localização dos TPA em 2 (2,5%) casos no GAL e 9 (6%) no GDL. Ainda, em decorrência da baixa capacidade funcional de alguns pacientes, o diagnóstico de TPA foi baseado em achados clínicos, laboratoriais, radiológicos e endoscópicos em 12 pacientes (14,8%) no GAL e 15 pacientes (9,9%) no GDL, o que justifica o monitoramento contínuo dos mecanismos de avaliação de risco e necessidade dos pacientes com síndrome coleostática.

A falta de registro de informações sobre o percurso do paciente antes da admissão no serviço de referência, em 57 (70,4%) no GAL e de 81 (53,6%) no GDL dificulta a análise do desempenho da APS e da regulação de acesso, o que é uma limitação do estudo na identificação de variáveis que possam subsidiar propostas para aperfeiçoar as políticas do acesso oportuno a partir da atenção primária e da regulação assistencial (SILVA JUNIOR; SILVA; NASCIMENTO, 2017; TEIXEIRA et al., 2017).

A maioria dos pacientes chegaram por meio do serviço hospitalar de urgência (GAL: 12,35% vs GDL: 16,56%), que faz parte do HCFMRP-USP, a despeito de não apresentarem indicação clínica para utilizarem esta porta de entrada do SUS, uma vez que apenas 30% no GAL e 24% no GDL dos que chegaram por meio do serviço hospitalar de urgência apresentavam colangite.

O tempo no limite do esperado entre os primeiros sinais e sintomas e a admissão no centro de referência pode estar associado ao emprego repetido e desnecessário dos principais métodos diagnósticos de imagem utilizados na avaliação dos pacientes com suspeita de TPA (INCA, 2021b; LOVEDAY; LIPTON; THOMSON, 2019; MIZRAHI et al., 2020). É frequente os pacientes com TPA serem admitidos no centro de referência após passarem pelas unidades básicas de saúde, por ambulatórios especializados pré-hospitalares, pelas unidades de pronto atendimento, por outros hospitais de média complexidade e, inclusive, pela Unidade de Emergência do próprio HCFMRP-USP e chegarem com exames repetidos.

No GAL, 50,6% e no GDL, 35,7% foram submetidos TC e RM conjuntamente, e essas proporções devem estar subestimadas, pois, provavelmente, nem todos os exames realizados no atendimento pré-hospitalar foram contabilizados, em

decorrência da falta de um sistema único de informação e da interoperabilidade entre os sistemas de informação dos diferentes componentes da rede assistencial.

No GAL destaca-se o emprego da colangiorressonância, embora a indicação da tomografia computadorizada com contraste também tenha sido elevada. O maior emprego da ecoendoscopia no GDL condiz com a tendência de crescimento de sua utilização nos últimos anos, por ser um exame capaz de auxiliar no estadiamento local do tumor e por permitir a obtenção de amostras tumorais, através de punções com agulha, para análise histopatológica, o que permite maior acurácia diagnóstica (ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018).

Nesse percurso longo e muitas vezes desnecessário dos pacientes com TPA, os riscos aumentam. Há demora para realizar exames dispensáveis no atendimento pré-hospitalar e o paciente pode ter complicações, o que aumenta a necessidade de instituir tratamentos do tipo ponte para aqueles pacientes que são candidatos à ressecção curativa, acrescentando riscos relacionados aos procedimentos e pode comprometer a relação de custo-efetividade assistencial (PANDÉ et al., 2019)

A distribuição entre tratamento curativo e paliativo no GAL foi de 39,5% e 54,3% e no GDL 36,4% e 58,9%, respectivamente e, portanto, sem influência dos marcos legais, assim como a taxa de ressecabilidade (GAL: 39,5% e GDL: 36,4%) ligeiramente acima do encontrado na literatura (28.8%) (HESTER et al., 2019).

A taxa de complicações ao longo de todo o processo terapêutico nos pacientes com TPA foi elevada, com destaque para colangite e as diversas complicações clínicas, 18,5% e 54,3% no GAL e 21,9% e 45% no GDL, respectivamente, e está em acordo com a literatura, onde as taxas variam entre 41,5% e 58,5% após a ressecção curativa (DEOLIVEIRA et al., 2006; WU et al., 2014). Houve redução na ocorrência de sepse no GDL (6,6%) em comparação ao GAL (18,5%; $p=0,007$), provavelmente associado à redução dos tempos para diagnóstico e início de tratamento.

Nesse contexto, a sobrevida média não se modificou, mantendo-se em cerca de 1 ano nos cânceres de duodeno e colédoco distal, 2 anos no câncer da ampola de Vater e menos de 1 ano no câncer de pâncreas. A sobrevida média dos TPA, no presente estudo foi de 28,2 meses e 24,7 meses, no grupo GDL submetido à ressecção cirúrgica com e sem drenagem biliar pré-operatória, respectivamente, e é próxima ao encontrado na literatura, com sobrevida média dos TPA de 22 meses em pacientes submetidos à ressecção com intenção curativa (HE et al., 2014).

No grupo com abordagem curativa submetido à drenagem biliar pré-operatória, após a lei (GDL), notou-se um tempo mediano em semanas, entre a drenagem e a cirurgia discretamente maior que o recomendado na literatura (GAL: 2,2 semanas vs GDL: 6,4 semanas; $p=0,094$), que preconiza um período de pelo menos 4 a 6 semanas para a restauração das principais funções hepáticas, bem como as funções de barreira da mucosa intestinal (VAN DER GAAG et al., 2010). A taxa de drenagem biliar pré-operatória no GAL e no GDL, 15/32 (46,9%) e 25/55 (45,5%), respectivamente, está concordante com a literatura, com taxas de 45,7%, 53,3% e até 55,2% (GONG et al., 2020; VAN DER GAAG et al., 2010; VAN ROESSEL et al., 2021).

Nos pacientes submetidos a tratamento paliativo o tempo mediano em dias, entre o atendimento e o início do tratamento oncológico reduziu no grupo GDL (GAL: 16 vs GDL: 8; $p=0,026$), assim como o tempo de internação mediano, em dias (GAL: 10,9 vs GDL: 6,35; $p=0,025$) o que pode estar associado ao emprego de procedimentos endoscópicos para palição da obstrução biliar, adotada com mais frequência após a legislação e que cursa com menores períodos de hospitalização (GAL: 56,8% vs GDL: 79,8%; $p<0,001$) (ARTIFON et al., 2006; MOSS; MORRIS; MACMATHUNA, 2006).

A promulgação da Lei nº 12.732/12 induziu à revisão do papel do hospital de referência, com redução dos tempos para diagnóstico, início do tratamento, internação hospitalar, sepse e custos, mas a modificação dos processos não afetou a sobrevida (LUCENA et al., 2020; MEDEIROS et al., 2020; RODRIGUES; ALENCAR; CASTELO BRANCO, 2020), o que revela a complexidade da atenção oncológica para os TPA e o poder relativo das medidas legislativas.

Por outro lado, a legislação além de induzir à reorganização da rede assistencial e melhorar os indicadores de produção e desempenho, pode promover a pacificação social e aumentar a confiança no sistema de saúde, sem deixar de indicar, em função dos achados relacionados à sobrevida, a necessidade de medidas que vão além da compreensão do problema e respondem aos sinais da carga de doenças com incorporação de ajustes nas políticas de saúde e na defesa de direitos, sobretudo dos pacientes de países de baixa e média renda que permanecem sub-representados na prática clínica e nos principais trabalhos de investigação (BAGENAL et al., 2023).

Assim, foi possível identificar que o serviço de referência reunia condições para acomodar as exigências legais, mas a melhora da governança clínica pré-hospitalar mediante garantia do acolhimento e da avaliação de risco na APS, bem como o

fortalecimento da regulação da assistência com atuação orientada por protocolos clínicos e regulatórios é imperativa e podem mitigar o tempo de espera para o diagnóstico, prevenir as complicações decorrentes da síndrome colestática e da obstrução digestiva, dar celeridade ao tratamento, reduzir a permanência hospitalar e, em perspectiva, melhorar a qualidade de vida e a relação de custo-efetividade assistencial.

7 CONCLUSÃO

A legislação induziu à ampliação do acesso ao tratamento oncológico dos pacientes com TPA no hospital de referência, com redução dos tempos de diagnóstico, início do tratamento e do tempo de internação, assim como do custo assistencial, mas sem alterações nas taxas de morbimortalidade e sobrevida. O tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico está no limite do recomendado e pode ser reduzido com o aperfeiçoamento da interface entre a atenção primária à saúde, a regulação da assistência e os serviços de referência.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, P. F. DE et al. [Challenges for healthcare coordination: strategies for integrating levels of care in large cities]. **Cadernos de saúde pública**, v. 26, n. 2, p. 286–298, fev. 2010.
- AMIN, M. B. et al. (EDS.). **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th. ed. Chicago: Springer International Publishing, 2017.
- ANVISA. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 06/2020 ORIENTAÇÕES PARA A PREVENÇÃO E O CONTROLE DAS INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2) EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS - Revisão: 30/03/2021 (COMPLEMENTAR À NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020)**. Brasília, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-06-2020-gvims-ggtes-anvisa.pdf>>
- ARTIFON, E. L. A. et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 9, p. 2031–2037, set. 2006.
- ASLANIAN, H. R.; LEE, J. H.; CANTO, M. I. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 358–362, jul. 2020.
- BAGENAL, J. et al. Surgical research—comic opera no more. **The Lancet**, v. 402, n. 10396, p. 86–88, 8 jul. 2023.
- BOECK, S. et al. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. **Oncology**, v. 70, n. 4, p. 255–264, out. 2006.
- BRASIL. **Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012**. Diário Oficial da União, Seção 1, p. 1, , 2012.
- BRASIL. **Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019**. Diário Oficial da União, Seção 1, p.1, , 2019. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Lei/L13896.htm>
- BRUGEL, M. et al. Time from first seen in specialist care to surgery does not influence survival outcome in patients with upfront resected pancreatic adenocarcinoma. **BMC surgery**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.
- CHUNG, W. C. et al. Prognostic factors associated with survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. **The Korean journal of internal medicine**, v. 26, n. 1, p. 34–40, mar. 2011.
- CROOME, K. P.; CHUDZINSKI, R.; HANTO, D. W. Increasing time delay from presentation until surgical referral for hepatobiliary malignancies. **HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association**, v. 12, n. 9, p. 644–648, nov. 2010.

DEOLIVEIRA, M. L. et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. **Annals of surgery**, v. 244, n. 6, p. 931–939, dez. 2006.

DEOLIVEIRA, M. L. et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. **Annals of surgery**, v. 245, n. 5, p. 755–762, maio 2007.

DEPARTMENT OF HEALTH. **Review of Cancer Waiting Times Standards**. London: [s.n.].

DICKSON, P. V; BEHRMAN, S. W. Distal cholangiocarcinoma. **The Surgical clinics of North America**, v. 94, n. 2, p. 325–342, abr. 2014.

DUCREUX, M. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 26 Suppl 5, p. v56-68, set. 2015.

DUMONCEAU, J. M. et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. **Endoscopy**, v. 50, n. 9, p. 910–930, 2018.

FANG, Y. et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 12 set. 2012.

FERREIRA, J. B. B. et al. The regulatory complex for healthcare from the perspective of its operational players. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 14, n. 33, p. 345–358, 2010.

FREELove, R.; WALLING, A. D. Pancreatic cancer: diagnosis and management. **American family physician**, v. 73, n. 3, p. 485–492, fev. 2006.

GARONZIK-WANG, J. M.; MAJELLA DOYLE, M. B. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. **Clinical liver disease**, v. 5, n. 3, p. 54–58, mar. 2015.

GOGGINS, M. et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. **Gut**, v. 69, n. 1, p. 7–17, 1 jan. 2020.

GONG, L. et al. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 42, p. e22714, out. 2020.

GURUSAMY, K. S.; KUMAR, S.; DAVIDSON, B. R. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 2, 28 fev. 2013.

HACKERT, T. et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). **Annals of surgery**, v. 267, n. 6, p. 1021–1027, jun. 2018.

HADDAD, L. B. DE P. **Expressão de marcadores imunoistoquímicos de origem tecidual e de carcinogênese nos adenocarcinomas tipo intestinal e pancreatobiliar da ampola de Vater.** [s.l.] Universidade de São Paulo, 2009.

HE, J. et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. **HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association**, v. 16, n. 1, p. 83–90, jan. 2014.

HESTER, C. A. et al. Incidence and comparative outcomes of periampullary cancer: A population-based analysis demonstrating improved outcomes and increased use of adjuvant therapy from 2004 to 2012. **Journal of surgical oncology**, v. 119, n. 3, p. 303–317, mar. 2019.

HÜTTNER, F. J. et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2, n. 2, p. CD006053, fev. 2016.

INCA. **Estatísticas de câncer.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 22 jan. 2022a.

INCA. **Câncer de pâncreas.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas>>.

JOHNSON, C. D. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. **Gut**, v. 54, n. SUPPL. 5, p. 1–16, 2005.

KHAN, S. A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. **Gut**, v. 61, n. 12, p. 1657–1669, dez. 2012.

LEDDIN, D. et al. Access to specialist gastroenterology care in Canada: comparison of wait times and consensus targets. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 22, n. 2, p. 161–167, fev. 2008.

LEE, E. T.; WANG, J. W. **Statistical Methods for Survival Data Analysis.** 3. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2003.

LOPES, S. L. B.; SANTOS, J. S. DOS; SCARPELINI, S. The implementation of the Medical Regulation Office and Mobile Emergency Attendance System and its impact on the gravity profile of non-traumatic afflictions treated in a University Hospital: A research study. **BMC Health Services Research**, v. 7, p. 1–5, 2007.

LOVEDAY, B. P. T.; LIPTON, L.; THOMSON, B. N. J. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. **Australian journal of general practice**, v. 48, n. 12, p. 826–831, dez. 2019.

LUCENA, E. et al. Epidemiology of uveal melanoma in Brazil. **International journal of retina and vitreous**, v. 6, n. 1, p. 51, nov. 2020.

MAIRE, F.; SAUVANET, A. Palliation of biliary and duodenal obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer: endoscopy or surgery? **Journal of visceral surgery**, v. 150, n. 3 Suppl, p. S27-31, jun. 2013.

MAYO CLINIC. **Pancreatic cancer.** Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pancreatic-cancer/symptoms-causes/syc-20355421>>. Acesso em: 23 jan. 2022.

MAYUMI, T. et al. **Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis.** *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* Japan, jan. 2018.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized Linear Models.** 2nd. ed. London: Chapman and Hall, 1989.

MCLEAN, S. R. et al. The effect of wait times on oncological outcomes from periampullary adenocarcinomas. **Journal of surgical oncology**, v. 107, n. 8, p. 853–858, jun. 2013.

MEDEIROS, G. C. DE et al. Fatores Associados ao Atraso entre o Diagnóstico e o Início do Tratamento de Câncer de Mama: um Estudo de Coorte com 204.130 Casos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 3 SE-ARTIGO ORIGINAL, 6 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 874, DE 16 DE MAIO DE 2013.** , 16 maio 2013.

MIZRAHI, J. D. et al. Pancreatic cancer. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10242, p. 2008–2020, jun. 2020.

MORRIS, S. et al. Cost-effectiveness of preoperative biliary drainage for obstructive jaundice in pancreatic and periampullary cancer. **The Journal of surgical research**, v. 193, n. 1, p. 202–209, jan. 2015.

MOSS, A. C.; MORRIS, E.; MACMATHUNA, P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2010, n. 11, 19 abr. 2006.

NCI, N. C. I. **Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer.** Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

OWENS, D. K. et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 5, p. 438–444, 2019.

PANDÉ, R. et al. Evaluation of the clinical and economic impact of delays to surgery in patients with periampullary cancer. **BJS open**, v. 3, n. 4, p. 476–484, ago. 2019.

PANNALA, R. et al. New-onset Diabetes: A Potential Clue to the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. **The lancet oncology**, v. 10, n. 1, p. 88, 2009.

PATERSON, W. G. et al. Canadian consensus on medically acceptable wait times for digestive health care. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 20, n. 6, p. 411–423, jun. 2006.

PRASAD, P. et al. Pancreatoduodenectomy for periampullary cancer and biliary obstruction: impact of a pathway to avoid preoperative biliary drainage. **The Lancet**, v. 389, p. S80, fev. 2017.

RAPTIS, D. A. et al. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. **The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland**, v. 8, n. 5, p. 239–246, out. 2010.

RAZUMILAVA, N.; GORES, G. J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 11, n. 1, p. 13–14, jan. 2013.

RIZVI, S. et al. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 15, n. 2, p. 95–111, fev. 2018.

RIZVI, S.; GORES, G. J. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. **Gastroenterology**, v. 145, n. 6, p. 1215–1229, 2013.

RODRIGUES, A. D. S.; ALENCAR, L. C. F. S. DE; CASTELO BRANCO, V. R. M. Efetividade da Lei nº 12.732/2012 na assistência às neoplasias malignas e sua associação com a mortalidade no Estado do Amazonas. **Revista Eletrônica Direito e Sociedade - REDES**, v. 8, n. 1, p. 49, 2020.

SANTOS, J. S. DOS et al. AVALIAÇÃO DO MODELO DE ORGANIZAÇÃO DA UNIDADE DE EMERGÊNCIA DO HCFMRP-USP, ADOTANDO, COMO REFERÊNCIA, AS POLÍTICAS NACIONAIS DE ATENÇÃO. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, n. 2/4, p. 498–515, 30 dez. 2003.

SANTOS, J. S. DOS et al. Effect of preoperative endoscopic decompression on malignant biliary obstruction and postoperative infection. **Hepato-gastroenterology**, v. 52, n. 61, p. 45–47, 2005.

SANTOS, J. S. DOS et al. Clinical and regulatory protocol for the treatment of jaundice in adults and elderly subjects: a support for the health care network and regulatory system. **Acta cirurgica brasileira**, v. 23 Suppl 1, p. 133–42; discussion 142, 2008.

SANTOS, J. S. DOS et al. **Protocolos Clínicos e de Regulação - Acesso à rede de saúde**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SCHEUFELE, F. et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. **Surgery**, v. 161, n. 4, p. 939–950, abr. 2017.

SEUFFERLEIN, T. et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 23, n. SUPPL. 7, p. vii33–vii40, 2012.

SHAIB, W. L. et al. Treatment utilization and surgical outcome of ampullary and duodenal adenocarcinoma. **Journal of surgical oncology**, v. 109, n. 6, p. 556–560, maio 2014.

SHARMA, C. et al. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. **World journal of gastroenterology**, v. 17, n. 7, p. 867–897, fev. 2011.

SILVA JUNIOR, D. DO N.; SILVA, Y. R.; NASCIMENTO, E. G. C. DO. ACOMPANHAMENTO DE USUÁRIOS COM TUBERCULOSE: ANÁLISE DA QUALIDADE DOS REGISTROS NOS PRONTUÁRIOS. **Revista Contexto & Saúde**, v. 17, n. 32 SE-Contexto & Saúde-Geral, p. 15–24, 2 jun. 2017.

STATISTICS CANADA. **Access to Health Care Services in Canada - January to December 2005 (Catalogue no. 82-575-XIE)**. Ottawa, Canada: [s.n.].

STEEN, M. W. et al. Impact of time interval between multidisciplinary team meeting and intended pancreatoduodenectomy on oncological outcomes. **BJS open**, v. 4, n. 5, p. 884–892, 1 out. 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TAKHAR, A. S. et al. Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 329, n. 7467, p. 668–673, set. 2004.

TEIXEIRA, A. L. et al. REVISÃO NOS REGISTROS DOS PRONTUÁRIOS MÉDICO NO SETOR DE FISIOTERAPIA DAS CLINICAS INTEGRADAS UNESC. **Revista Inova Saúde**, p. 98–114, 2017.

TEMPERO, M. A. et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**, v. 19, n. 4, p. 439–457, 2021.

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO. **Auditoria Operacional na Política Nacional de Atenção Oncológica**. [s.l: s.n.].

VAN DER GAAG, N. A. et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 2, p. 1305, maio 2010.

VAN ROESSEL, S. et al. Preoperative misdiagnosis of pancreatic and periampullary cancer in patients undergoing pancreatoduodenectomy: A multicentre retrospective cohort study. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 47, n. 10, p. 2525–2532, out. 2021.

WANG, L.; YU, W.-F. Obstructive jaundice and perioperative management. **Acta anaesthesiologica Taiwanica: official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists**, v. 52, n. 1, p. 22–29, mar. 2014.

WANG, M.-L. et al. The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. **Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT**, v. 18, n. 2, p. 110–116, abr. 2019.

WELLNER, U. F. et al. The survival outcome and prognostic factors for distal cholangiocarcinoma following surgical resection: a meta-analysis for the 5-year survival. **Surgery today**, v. 47, n. 3, p. 271–279, mar. 2017.

WU, W. et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. **Annals of surgical oncology**, v. 21, n. 9, p. 2873–2881, set. 2014.

YU, J. et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. **Gut**, v. 64, n. 11, p. 1783–1789, nov. 2015.

ZHANG, L.; SANAGAPALLI, S.; STOITA, A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 19, p. 2047–2060, maio 2018.

ZHENG-PYWELL, R.; REDDY, S. Ampullary Cancer. **Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 2, p. 357–367, 2019.

APÊNDICES

Apêndice 1: Protocolo de pesquisa para a coleta dos dados

Número	Data de Admissão no HCFMRP USP	Registro HCFMRP USP	Nome (iniciais)	Idade na admissão do HCFMRP USP	Sexo		RESUMO ASSISTENCIAL (MARCAR TODOS OS TRATAMENTOS QUE FORAM FEITOS)						Meio de acesso inicial dos pacientes com TCBP ao sistema de saúde					
					Fem.	Masc.	Houve ICTERICIA antes da admissão no HCFMRP USP	Houve COLANGITE antes da admissão no HCFMRP USP	TRATAMENTO PALIATIVO no HCFMRP USP	TRATAMENTO CURATIVO no HCFMRP USP	DRENAGEM PRÉ-OPERATÓRIA ANTES DO TRATAMENTO CURATIVO no HCFMRP USP	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	SUS					
												Atenção primária	Ambulatório de especialidades (AME...)	Atendimento de urgência (Pronto Socorro, UPA)	Atendimento Móvel de urgência (SAMU...)	OUTROS (descrever quais)	Rede Privada	Não consta no registro

Tempo transcorrido (em dias) nas diferentes etapas do atendimento e do tratamento desde o início dos sintomas																					
COMPLICAÇÃO ENTRE O 1º ATENDIMENTO E A 1ª MODALIDADE DE TRATAMENTO	TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O PRIMEIRO ATENDIMENTO NO HCFMRP USP	DATA DA PRIMEIRA MODALIDADE DE TRATAMENTO	TEMPO ENTRE O 1º ATENDIMENTO NO HCRP E O INÍCIO A PRIMEIRA MODALIDADE DE TRATAMENTO	TRATAMENTO PALIATIVO			TRATAMENTO CURATIVO			TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO			Tempo entre o 1º atendimento no HCFMRP e o ÓBITO (em dias) QUANDO APLICÁVEL								
				Tempo entre a admissão no HCFMRP USP e a 1ª drenagem das vias biliares (em dias) - QUANDO APLICÁVEL	NÚMERO DE CPRE REALIZADAS	obs CPRE	Realizou drenagem das vias biliares PRÉ-OPERATÓRIA (antes da cirurgia de Whipple) - QUANDO APLICÁVEL RESPONDER SIM	Tempo entre a drenagem das vias biliares PRÉ-OPERATÓRIA e a cirurgia de Whipple - QUANDO APLICÁVEL	Tempo entre o 1º atendimento no HCFMRP e a cirurgia curativa WHIPPLE (em dias) - QUANDO APLICÁVEL	MODALIDADE DE QUIMIOTERAPIA: PALIATIVA (1), ADJ2; NEO (3)	NUMERO DE CICLOS	TIPO DE DROGA UTILIZADA									
Sinais e sintomas principais na admissão HCFMRP				Complicações do TCBP em qualquer momento até a admissão no HCFMRP					DIAGNÓSTICO - Exames de imagem realizados no período desde o 1º atendimento na REDE até o tratamento final (curativo ou paliativo) (INTERNOS ou EXTERNOS)												
Ictericia	Prurido	Febre	Náuseas / Vômitos	Dor	HDA / HDB	Massa abdominal	Hiporexia	Sd. Consupitiva / astenia / adinamia	OBSTRUÇÃO BILIAR	OBSTRUÇÃO DIGESTIVA	DOR ABDOMINAL CRÔNICA	DISNUTRIÇÃO PROTEICO-GALÔNICA	DISTÚRBO DE COAGULAÇÃO	SANGRAMENTO DIGESTIVO	SEM COMPLICAÇÕES	US	CT	CRNM	Kehr	EcoEDA	Bloqueio Pílexo Cefálico
									N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	N	Sim	

Anatomopatológico						Internações após o tratamento		Desfecho após o tratamento definitivo (seja paliativo ou cirúrgico)						
Não consta no prontuário	NÃO FOI REALIZADO	ADENOCA PÂNCREAS	Colangiocarcinoma	AdenoCA Duodeno / Papila	Neoplasia da Ampola de Vater	Lesão metastática junto à confluência biliopancreática	Inconclusivo (?)	OUTROS (mencionar qual)	Número de internações hospitalares	Tempo total de internações hospitalares (somatório de todas internações)	Segue até a atualidade	Perdeu seguimento	Óbito	Alta

Complicações após a 1ª modalidade de tratamento (seja paliativa ou cirúrgica)																											
Data da primeira complicação	Tempo entre o início da 1ª modalidade de tratamento e a 1ª complicação	Colangite	obstrução biliar	Obstrução da Prótese	Obstrução Digestiva	Choque séptico/sepsis	Sangramento	Pancreatite Aguda	Pancreatite agudagrave	PNM / ATELECTASIA	Asma / Broncoespasmo	TVP	TEP / EAP	Insuf Respiratória de causa não mencionada	IRA	ITU	Cardiopatia / FA / IAM...	Abscesso Hepático	Fístula Biliar	Fístula Pancreática	Perfuração WBB	coelipitônio	PCR REVERTIDA	Alterações Metabólicas (DHE, Dist. Ácido-base...)	Estado Confusional Agudo	Outras	Sem complicações