**ERNESTO QUARESMA MENDONÇA**

# Tratamento endoscópico *versus* cirúrgico para adenomas de papila: revisão sistemática e metanálises

**Versão corrigida**

(Resolução CoPGr No 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências junto ao Departamento de Gastroenterologia

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Dalton Marques Chaves

**SÃO PAULO**
**2017**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mendonça, Ernesto Quaresma
Tratamento endoscópico *versus* cirúrgico para adenomas de papila : revisão sistemática e metanálises / Ernesto Quaresma Mendonça. -- São Paulo, 2017.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Dalton Marques Chaves.

Descritores: 1.Adenoma 2.Ampola hepatopancreática 3.Endoscopia 4.Neoplasias duodenais 5.Duodenoscopia 6.Procedimentos cirúrgicos operatórios 7.Ensaio clínico 8 Estudos retrospectivos 9.Estudo comparativo

USP/FM/DBD-076/17

*"O investigador mede a trajetória dos astros e desconhece a de sua própria vida; segue as perturbações do átomo e descuida as de seu pensamento; estuda e analisa tudo, menos o que se refere ao conhecimento da mente, que é a que lhe faculta discernir e pensar, enquanto se capacita para conhecer a origem e evolução de seu próprio pensamento; lê e comenta mil biografias e se estremece pensando em como terminará a sua; conta maravilhas sobre a organização das formigas e abelhas, e quando se encontra frente à organização de seus valores pessoais, vacila frente a cem conselhos antagônicos."*

**Carlos Bernardo González Pecotche, autor da Logosofia (A Ciência da Vida)**

**AGRADECIMENTOS**

Ao Criador pela dádiva da vida, por todas as maravilhas da Criação e pelas potencialidades de realizar e de evoluir outorgadas à condição de ser humano.

Ao meu mestre de sabedoria RAUMSOL, criador da Logosofia, que me possibilita viver uma nova vida, mais ampla, mais consciente e feliz. Sem seus ensinamentos seria hoje um outro ser, em condições muito inferiores.

Aos meus pais e meu irmão, que constituem um núcleo familiar indissolúvel, que tanta energia e afeto me brindam.

À minha querida esposa Camila, meu par humano, minha companheira em todos os momentos, que tanto me ensina e me faz bem.

A todos os professores e tutores que desde minha primeira infância me ofereceram elementos e, cada um com sua particularidade, contribuíram imensamente para o homem que sou hoje. Em especial aos professores e médicos assistentes do serviço de endoscopia digestiva do HCFMUSP e do ICESP, diretamente responsáveis pela minha formação e capacitação profissional que hoje exerço bem.

Aos colegas e companheiros dessa jornada de 5 anos de residência médica, com os quais compartilhei dificuldades e alegrias, e na troca de experiências e elementos me possibilitaram viver anos inesquecíveis.

A todos os funcionários, de todas as funções, que estiveram presentes nessa trajetória, sem os quais não seria possível a realização de tamanha empreita.

Aos pacientes com os quais atuei, que me possibilitaram praticar medicina com o intuito de fazer o bem, acima de qualquer interesse.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Comittee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP
*Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP : parte I (ABNT)* / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.]. --3.ed. rev. ampl. mod. - - São Paulo : SIBiUSP, 2016.

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

**SUMÁRIO**

Listas de abreviaturas e siglas ..... 8

Lista de figuras ..... 9

Lista de gráficos ..... 10

Lista de tabelas ..... 11

Resumo ..... 12

Abstract ..... 14

1 Introdução ..... 15

2 Objetivos ..... 21

3 Métodos ..... 23

3.1 Critérios de elegibilidade ..... 24

3.2 Bases de dados ..... 24

3.3 Estratégias de busca ..... 25

3.4 Seleção de estudos ..... 26

3.5 Processo de coleta de dados ..... 26

3.6 Dados ..... 26

3.7 Risco de vieses nos estudos individuais ..... 27

3.8 Medidas de risco ..... 27

3.9 Planejamento do método de análise ..... 27

3.10 Risco de vieses entre os estudos ..... 28

3.11 Análises adicionais ..... 29

4 Resultados ..... 30

4.1 Identificação e seleção de estudos ..... 31

4.2 Características dos estudos ..... 32

4.3 Qualidade metodológica e risco de vieses ..... 33

4.4 Resultados individuais dos estudos ..... 34

4.5 Síntese dos resultados (Metanálise) ..... 37

5 Discussão ..... 41

6 Conclusão ..... 48

Referências ..... 50

Anexos ..... 57

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS[1]

| | |
|---|---|
| **AAR** | **Aumento absoluto do risco** |
| **ATD** | Ampulectomia transduodenal |
| **BVS** | Biblioteca Virtual em Saúde |
| **CAT** | *Critically Appraised Topic* |
| **CINAHL** | *Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature* |
| **CPA** | Coagulação com plasma de argônio |
| **CPRE** | Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada |
| **DPT** | Duodenopancreatectomia |
| **DR** | Diferença de risco |
| **EBSCO** | *Elton Bryson Stephens Company* |
| **EMBASE** | *Excerpta mMedica dataBASE* |
| **HB** | *Hot biopsy* |
| **IC** | Intervalo de confiança |
| **LILACS** | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| **MEDLINE** | *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* |
| **NNB** | Número necessário para trazer um benefício |
| **NND** | Número necessário para causar dano |
| **PE** | Papilectomia endoscópica |
| **PEA** | Papilectomia endoscópica com alça |
| **PRISMA** | *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* |
| **RAR** | Redução absoluta do risco |
| **REVMAN** | *Review Manager* |
| **SCOPUS** | Base de dados da Elsevier |
| **SIGN** | *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* |
| **USE** | Ultrassom endoscópico |

[1] Algumas abreviaturas e siglas serão mantidas em inglês devido às suas consagrações pelo uso da comunidade médica e científica.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1**. Desenho esquemático do tratamento cirúrgico clássico para adenomas de papila; A: status pré-operatório; B: status pós-operatório. ..... 16

**Figura 2**. Desenho esquemático do tratamento endoscópico para adenomas de papila; A: posicionamento do aparelho em 2ª porção duodenal; B: introdução da alça de polipectomia; C: posicionamento da alça ao redor da lesão; D: apreensão da lesão com a alça e ressecção com corrente elétrica; E: cateterização do ducto pancreático principal com auxílio de fio-guia; F: passagem de prótese pancreática. ..... 18

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1**. Estratégia de busca e diagrama de seleção dos estudos..... 31

**Gráfico 2**. Ressecção primária completa após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 37

**Gráfico 3**. Sucesso primário após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 38

**Gráfico 4**. Recorrência após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... ..39

**Gráfico 5**. Sucesso final após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 39

**Gráfico 6**. Complicação após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila (randômico) ..... 40

**Gráfico 7**. Complicação após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila (fixo) ..... 40

**Gráfico 8**. Fluxograma propedêutico para adenomas de papila..... 46

**LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1**. Critérios de elegibilidade ..... 24

**Tabela 2**. Desfechos ..... 27

**Tabela 3**. Resumo dos estudos incluídos ..... 33

**Tabela 4**. Medidas de qualidade dos estudos analisados – Newcastle-Ottawa Scale – Medidas de vieses ..... 33

**Tabela 5**. Ressecção primária completa após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 35

**Tabela 6**. Sucesso primário após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 35

**Tabela 7**. Recorrência após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila.. ..... 36

**Tabela 8**. Sucesso final após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 36

**Tabela 9**. Complicações após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila ..... 37

**RESUMO**

Mendonça EQ. Tratamento endoscópico *versus* cirúrgico para adenomas de papila: revisão sistemática e metanálises. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**Objetivos:** Avaliar os desfechos da ressecção endoscópica em comparação à cirurgia no tratamento dos adenomas de papila. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). As bases de dados *Medline*, *Embase*, *Cochrane*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scopus and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) foram escaneadas. Os estudos incluíram pacientes com adenoma de papila e dados de comparação dos tratamentos endoscópico e cirúrgico para os seguintes desfechos: Ressecção primária completa; Sucesso primário; Recorrência; Sucesso final; e Complicações. A análise foi baseada em modelos de efeito randômico e fixo. **Resultados:** Cinco estudos de coorte retrospectivo foram selecionados, com um total de 465 pacientes. Todos os estudos tinham dados de ressecção primária completa disponível, mostrando uma diferença favorável ao tratamento cirúrgico (Diferença de riscos = -0,22; Intervalo de confiança de 95% = -0,41 a -0,04). Dados de Sucesso primário também foram identificados em todos os cinco estudos. A análise mostrou que a abordagem cirúrgica supera o tratamento endoscópico neste desfecho (DR = -0,13; IC 95% = -0,24 a -0,02). Dados de recorrência foram encontrados em todos os estudos (465 pacientes), com benefício para o tratamento cirúrgico (DR = 0,12; IC 95% = 0,01 a 0,22). Analisando o desfecho de Sucesso final, disponível em todos os estudos, não encontramos diferença entre as duas abordagens terapêuticas (DR = -0,06; IC 95% = -0,15 a 0,04). Três estudos (251 pacientes) apresentaram dados de complicação, e a análise não mostrou diferença entre os tratamentos endoscópico e cirúrgico (DR = -0,15; IC 95% = -0,53 a 0,23), sem a possibilidade de descartar o viés de seleção para este desfecho. **Conclusões:** Considerando os desfechos de ressecção primária completa, sucesso primário e recorrência na comparação do tratamento cirúrgico com o tratamento endoscópico para adenomas de papila, a abordagem cirúrgica tem resultados significativamente melhores. Com relação ao sucesso final, não houve diferença entre os dois tratamentos. No desfecho das taxas de complicação, esta revisão sistemática

não permite uma conclusão confiável devido à presença de alta heterogeneidade e provável viés de publicação nesta comparação.

Descritores: adenoma; ampola hepatopancreática; endoscopia; neoplasias duodenais; duodenoscopia; procedimentos cirúrgicos operatórios; ensaio clínico; estudos retrospectivos; estudo comparativo.

**ABSTRACT**

Mendonça EQ. Endoscopic *versus* surgical treatment of ampullary adenomas: systematic review and meta-analysis. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

**Objectives:** To address the outcomes of endoscopic resection compared to surgery in the treatment of ampullary adenomas. **Methods:** A systematic review and meta-analysis was performed according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations. Medline, Embase, Cochrane, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) databases were scanned. Studies included patients with ampullary adenomas and comparison data considering endoscopic treatment and surgery for the following outcomes: Complete primary resection; Primary success; Reccurence; Final success; and Complications. The analysis were based on both random and fixed effects model. **Results:** Five retrospective cohort studies were selected, with 465 patients. All five studies had complete primary resection data available, showing a difference that favours surgical treatment (Risk Difference = -0.22, 95% Confidence Interval = -0.41 to -0.04). Primary success data were identified in all five studies too. Analysis showed that surgical approach overcome endoscopic treatment in this outcome (RD = -0.13, 95% CI = -0.24 to -0.02). Recurrence data was found in all studies (465 patients), with benefit for the surgical treatment (RD = 0.12, 95% CI = -0.01 to 0.22). Analyzing the final success outcome, available in all studies, we found no difference between the two therapeutic approaches (RD = -0.06, 95% CI = -0.15 to 0.04). Three studies (251 patients) presented complication data and analysis shown no difference between the approaches (RD = -0.15, 95% CI = -0.53 to 0.23), not discarding the possibility of presence of selection bias for this outcome. **Conclusions:** Considering complete primary resection, primary success and recurrence outcomes, surgical approach achieves significantly better results. Regarding the final success, there was no difference between the two treatments. Addressing complication data, this systematic review does not allow for a reliable conclusion due to the presence of high heterogeneity and likely publication bias in this comparison.

Descriptors: adenoma; ampulla of Vater; endoscopy; duodenal neoplasms; duodenoscopy; surgical procedures, operative; retrospective studies; comparative studies.

# 1 INTRODUÇÃO

Os adenomas da papila duodenal são lesões neoplásicas benignas que se originam na região ampular, e podem ser de origem esporádica ou relacionadas a síndromes polipoides adenomatosas. Em estudos com séries de autópsias, há uma prevalência geral relatada que varia entre 0,04% a 0,12% (Rosenberg, 1986 e Bohnacker, 2005). Assim como no câncer de cólon, há indícios de haver uma sequência de progressão de adenoma para adenocarcinoma nessas lesões. A taxa de desenvolvimento de carcinoma demonstrada foi de 30% (Seifert, 1992), mas o tempo para esta transformação maligna não foi bem estabelecido (Burke, 1999). Devido a esse potencial de malignização, a remoção completa do adenoma é essencial para a terapêutica curativa nestes pacientes (Ito, 2010).

A duodenopancreatectomia (DPT), com ou sem preservação pilórica, é tradicionalmente realizada para o tratamento dos tumores da papila de Vater. É uma cirurgia de grande porte e que possui altas taxas de morbidade e mortalidade. A figura 1 traz um desenho esquemático do procedimento cirúrgico, em uma de suas variações.

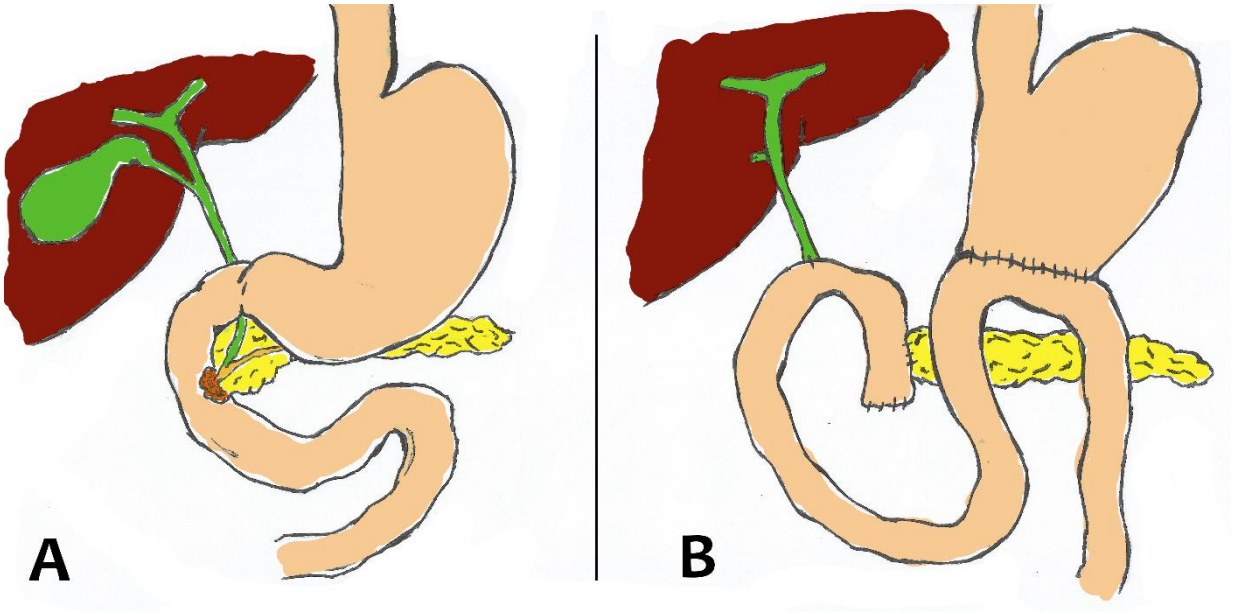



Figura 1. Desenho esquemático do tratamento cirúrgico clássico para adenomas de papila; A: status pré-operatório; B: status pós-operatório.

Como se pode observar no desenho esquemático, essa cirurgia apresenta grande complexidade, com a ressecção da porção antral do estômago, da cabeça do pâncreas, juntamente com o colédoco distal intrapancreático e de todo o duodeno, incluindo a papila duodenal. A reconstrução do trânsito é feita através de três anastomoses: gastrojejunal; pancreatojejunal; e uma derivação biliar, através de uma coledocojejunostomia. Apesar das várias diferenças técnicas que possam ser utilizadas, é evidente que o grande número de anastomoses realizadas nessa cirurgia gera uma alta possibilidade de morbidade no pós-operatório. Além de todos os desafios de qualquer cirurgia de grande porte, associados por exemplo ao trauma cirúrgico e às complicações relacionadas à incisão abdominal e riscos de infecção, essa cirurgia apresenta como pontos críticos para possíveis intercorrências a falha na anastomose pancreático-jejunal, que se apresenta através de uma fístula, a qual pode ser de difícil resolução; e o retardo do esvaziamento gástrico, complicação frequente e que pode ser prolongada (sobretudo nos casos com preservação do piloro), dificultando todo o pós-operatório do doente. No cenário atual, a taxa de complicação da DPT chega a cerca de 40%, sendo que 20% dos pacientes apresentam fístula pancreática e a mortalidade relacionada ao procedimento é de aproximadamente 2,0%, mesmo com o advento da cirurgia laparoscópica (Boggi, 2015 e Mendoza, 2015). Assim, é razoável pensar que essa cirurgia deveria ser reservada para os casos de lesões malignas da papila, mas, como veremos a seguir, o diagnóstico de certeza de malignidade é uma das grandes dificuldades encontradas.

Uma outra opção cirúrgica para o tratamento dos adenomas de papila é a ampulectomia transduodenal (ATD). Inicialmente descrito por Halsted em 1899, este procedimento cirúrgico perdeu muito campo após o advento da ressecção endoscópica, sendo reservado muitas vezes para lesões não ressecáveis endoscopicamente em pacientes com risco cirúrgico proibitivo para DPT. A técnica cirúrgica para sua realização envolve, após a laparotomia, a liberação do duodeno através da manobra de Kocher, uma incisão longitudinal na parede duodenal e a ressecção da região ampular, com identificação cuidadosa dos ductos biliar e pancreático, e posterior reimplante dos mesmos na parede duodenal. Há na literatura poucas publicações sobre ATD, mas um estudo de coorte recente demonstra uma alta taxa de sucesso (83,7%), com 37% de complicações e 2,2% de mortalidade (Schneider, 2016).

Atualmente, com a adequação das ressecções locais para os adenomas de papila, a papilectomia ou ampulectomia endoscópica (PE) se estabeleceu como uma modalidade terapêutica segura, efetiva e confiável para os tumores benignos da papila, como alternativa

à cirurgia (Binmoeller, 1993). Os passos básicos desta abordagem estão ilustrados esquematicamente na Figura 2.

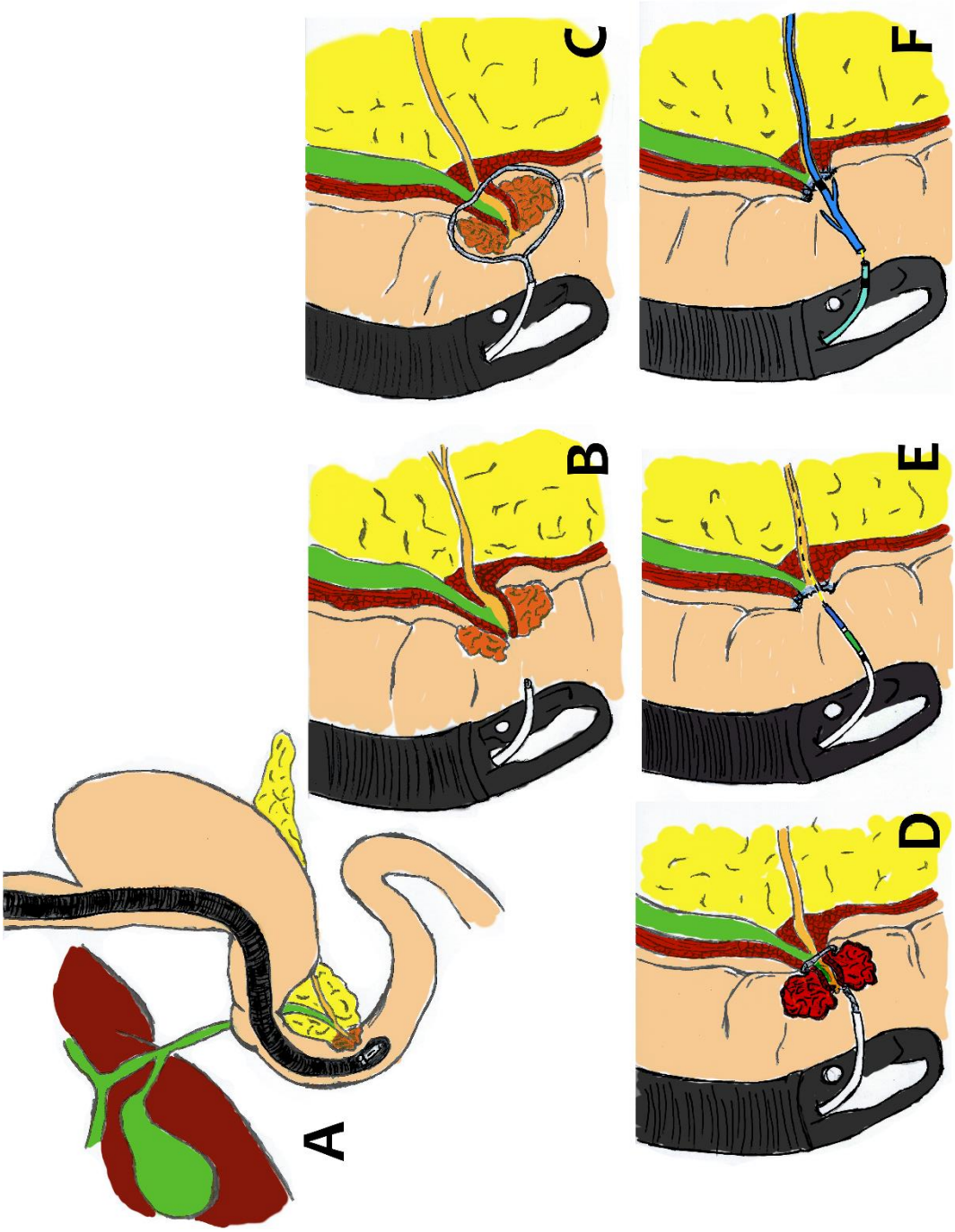



Figura 2. Desenho esquemático do tratamento endoscópico para adenomas de papila; A: posicionamento do aparelho em 2ª porção duodenal; B: introdução da alça de polipectomia; C: posicionamento da alça ao redor da lesão; D: apreensão da lesão com a alça e ressecção com corrente elétrica; E: cateterização do ducto pancreático principal com auxílio de fio-guia; F: passagem de prótese pancreática.

Embora seja um procedimento minimamente invasivo, a PE é considerada um procedimento com alto risco de complicações, sendo que a taxa geral varia entre 8 e 35%. Dentre as complicações precoces, as mais comuns são a pancreatite (8 a 15% dos casos) e o sangramento (2 a 13%), na maioria das vezes controlados clinicamente ou com métodos hemostáticos no momento do procedimento, respectivamente. A perfuração duodenal é rara e varia entre 0 a 4% dos casos. Tardiamente pode ocorrer estenose papilar, com uma taxa que varia entre 0 a 8% (Moon, 2014). O grande desafio hoje não é ressecar esses adenomas endoscopicamente, mas sim em que pacientes deve-se fazê-lo. Isto significa que uma adequada e acurada avaliação pré-operatória é fundamental.

As taxas de falso negativo para câncer da biópsia endoscópica das lesões de papila são altas, variando de 11,7% a 60% (Galandiuk, 1988), e a coexistência de carcinoma na lesão adenomatosa não pode ser totalmente excluída com a biópsia pré-procedimento (Clary, 2000 e Posner, 2000). Considerando estes fatos, a avaliação pré-operatória deve abranger não somente a biópsia, mas também o tamanho do tumor, um estudo da região com colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou ultrassom endoscópico (USE), e os achados endoscópicos.

É consenso que a indicação para PE deve ser feita apenas para os adenomas da papila ou carcinomas precoces, confinados a região ampular (Adler, 2006). Isto significa que a papilectomia endoscópica não deve ser realizada em um tumor com invasão da camada muscular própria do duodeno, e não está indicada quando o tumor se estende para dentro dos ductos biliares ou pancreáticos por mais de 10 mm. Por outro lado, lesões que preenchem os critérios de tratamento endoscópico, podem ser tratadas também com cirurgia, especialmente aquelas com adenocarcinoma detectado na biópsia pré-procedimento, dilatação ductal sem invasão ductal na avaliação ecoendoscópica e aquelas com grandes dimensões (maior que 4 cm), considerando sempre as condições clínicas do paciente (Binmoeller, 1993; Desilets, 2001; Cheng, 2004; Kim, 2013 e Onkendi 2014).

As estratégias propedêuticas para os adenomas de papila estão se expandindo, entretanto, os critérios para o tratamento cirúrgico ainda não foram bem estabelecidos. Considerando este cenário de difícil avaliação pré-operatória e a ausência de consensos e guidelines, é difícil encontrar estudos que comparem os resultados do tratamento cirúrgico e endoscópico em pacientes com adenomas de papila. Esta comparação ainda não havia sido descrita em revisões sistemáticas.

As revisões sistemáticas e metanálises, tem um papel importante na medicina baseada em evidência. Através de seu método de pesquisa e registro de estudos, permitem resumir um assunto tendo por base o que de melhor se encontra de evidência científica no momento. O sumário de informações que este tipo de publicação oferece permite uma rápida atualização sobre o assunto abordado, orienta a realização de guidelines práticos acerca do tema, indica possíveis caminhos de investimento de novas pesquisas e trabalhos científicos e pode oferecer elementos para políticas públicas de saúde. Para que todos estes pontos possam ser alcançados, uma revisão sistemática deve seguir um protocolo metodológico que garanta sua qualidade.

A partir do exposto, consideramos ser este um trabalho de importante relevância por seu caráter inédito e por seu objetivo de buscar levar os resultados encontrados para a prática clínica.

# 2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo comparar os resultados da ressecção endoscópica com os da ressecção cirúrgica no tratamento de adenomas de papila.

Foram definidos os seguintes desfechos para esta comparação: ressecção primária completa, sucesso primário, recorrência, sucesso final e complicações.

# 3 MÉTODOS

Este estudo de revisão sistemática foi conduzido de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*) (Liberati, 2009), um documento desenvolvido por um grupo de 29 autores, metodologistas, clínicos e editores médicos, sendo considerado hoje a principal diretriz mundial na realização de revisões sistemáticas.

A revisão foi registrada no banco de dados internacional do PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero/) com o número CRD42014015311, que tem como objetivo fornecer uma lista detalhada de revisões sistemáticas registradas no início de sua realização, para ajudar a evitar a duplicação não planejada por diferentes autores e permitir a comparação de métodos de revisão relatados com o que estava previsto no protocolo inicial.

## 3.1 Critérios de elegibilidade

Para atingir os critérios de elegibilidade para a inclusão na revisão, os estudos deveriam ser comparativos, seja estudos clínicos randomizados ou estudos observacionais não randômicos, incluindo pacientes diagnosticados com adenoma de papila (Tabela 1). Nestes estudos dois braços de tratamento deveriam ser identificados, um com abordagem endoscópica e outro cirúrgica, sem restrições com relação a diferentes modalidades terapêuticas em cada braço. Os tipos de desfechos medidos foram ressecção completa, sucesso primário, recorrência, sucesso final e complicações relacionadas ao procedimento.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade

| | |
|---|---|
| Tipos de estudos | Estudos comparativos (*clinical trials* e/ou estudos observacionais) |
| Tipos de participantes | Pacientes diagnosticados com adenoma de papila |
| Tipos de intervenção | Estudos comparando desfecho entre dois grupos: tratamento endoscópico e cirúrgico. Não houve restrições quanto às diferentes modalidades de tratamento em cada grupo |
| Tipos de desfechos medidos | Os desfechos medidos foram ressecção primária completa, sucesso primário, recorrência, sucesso final e complicações relacionadas ao procedimento |

## 3.2 Bases de dados

Os estudos foram identificados através de pesquisa em base de dados eletrônicas e avaliação da lista de referência dos artigos. Nenhum limite foi imposto para língua. A busca foi aplicada no *Medline* (considerando todos os anos). No *Embase* (considerando todos os

anos), uma estratégia de busca resumida foi necessária. As bases de dados da *Cochrane* (via BVS), *Scopus* e CINAHL (via EBSCO) também foram revisadas. A última busca manual foi realizada em 1º de outubro de 2014 e atualizações automáticas baseadas na estratégia de busca foram avaliadas para novos estudos mensalmente até novembro de 2016, para o Medline.

### 3.3 Estratégias de busca

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para a base de dados do *Medline*:

- *(((Adenoma OR Ampulla of Vater OR Duodenal Neoplasms OR Common Bile Duct Neoplasms) AND (Endoscopy OR Duodenoscopy OR Endoscopy, Gastrointestinal) AND (Pancreaticoduodenectomy OR Surgical Procedures, Elective OR Laparotomy OR Surgery))) AND ((Therapy/broad[filter] OR Comparative study OR Comparative studies OR Random*)) NOT (Colonoscopy OR Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Anal Canal OR pituitary surgery OR Pituitary Neoplasms OR Lung Neoplasms OR Pleural Neoplasms OR Mesothelioma OR Skull Base OR Neurosurgical Procedures OR Parathyroidectomy OR Neck OR Hyperparathyroidism OR Adrenalectomy OR Adrenal Gland Diseases)".*

Como parte do processo, a estratégia de busca do *Medline* foi revisada por outro investigador (por pares).

A busca para o *Embase* foi:

- *"(Adenoma OR Ampulla of Vater OR Duodenal Neoplasms OR Common Bile Duct Neoplasms) AND (Endoscopy OR Duodenoscopy OR Endoscopy, Gastrointestinal) AND (Pancreaticoduodenectomy OR Surgical Procedures, Elective OR Laparotomy OR Surgery) NOT (Colonoscopy OR Colonic Neoplasms OR Colorectal Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Anal Canal OR pituitary surgery OR Pituitary Neoplasms OR Lung Neoplasms OR Pleural Neoplasms OR Mesothelioma OR Skull Base OR Neurosurgical Procedures OR Parathyroidectomy OR Neck OR Hyperparathyroidism OR Adrenalectomy OR Adrenal Gland Diseases)*".

Para as bases de dados *Cochrane*, LILACS, *Scopus* e CINAHL, a estratégia de busca foi:

- "*Duodenal Neoplasms AND Endoscopy AND Surgical Procedures*".

### 3.4 Seleção de estudos

A avaliação de elegibilidade e a seleção dos registros avaliados foi realizada independentemente de uma forma padronizada, não cega, por dois revisores. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Para resumir o processo de seleção de estudos, uma adaptação do PRISMA *Flow Diagram* (Liberati, 2009) foi utilizada.

### 3.5 Processo de coleta de dados

O método da extração de dados de cada estudo incluído foi realizado com o preenchimento de uma tabela de informações após a leitura do mesmo. Um checklist baseado na *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) foi obtido do site www.sign.ac.uk [Anexo 1]. Os dados relevantes foram então extraídos de cada estudo, utilizando um formulário padronizado de extração de dados [Anexo 2]. Um revisor fez a extração dos dados dos estudos e um segundo autor checou os dados extraídos. Divergências foram resolvidas através de consenso entre os dois revisores.

### 3.6 Dados

Informações foram extraídas de cada estudo incluído com relação a:

a) Características da população participante (incluindo idade, gênero, etc.) e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos;

b) Tipos de intervenção (considerando diferentes modalidades ou combinação de técnicas na comparação entre tratamento endoscópico e cirúrgico para adenoma de papila: papilectomia endoscópica com alça, duodenopancreatectomia, ressecção transduodenal da papila, coagulação com plasma de argônio, *hot biopsy*);

c) Tipo de medida de desfecho (incluindo duração do *follow-up*, complicações, sucesso primário, recorrência, ressecção completa primária, etc.).

Os desfechos em questão foram definidos como demonstrado na tabela a seguir (Tabela 2), e então foi realizada a extração dos dados brutos de cada um dos estudos incluídos, com a tabulação dos dados.

Tabela 2. Desfechos

| | |
|---|---|
| Ressecção primária completa | O primeiro procedimento foi capaz de extrair totalmente a neoplasia. Inclui o conceito de margens livres |
| Sucesso primário | Indica os casos nos quais o procedimento inicial foi suficiente para alcançar a cura do adenoma, dentro do período de *follow-up* disponível |
| Recorrência | Indica os casos nos quais, após uma ressecção primária completa, o paciente apresenta recidiva do adenoma, detectada durante o *follow-up* |
| Sucesso final | Indica os casos nos quais foi possível alcançar a cura do adenoma, mesmo que mais de uma sessão de tratamento tenha sido necessária, dentro do período de *follow-up* disponível |
| Complicações | Presença de complicações relacionadas ao procedimento |

### 3.7 Risco de vieses nos estudos individuais

Para garantir a validade dos estudos elegidos, os dois revisores trabalhando independentemente e com adequada confiabilidade, mediram o risco de vieses, e esses dados foram assegurados utilizando a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* para estudos de coorte [Anexo 3] e o *checklist* da SIGN. A avaliação crítica dos estudos incluídos deveria revelar um escore ≥ 6 dentre um total de 9 pontos na escala de *Newcastle-Ottawa*. Os níveis de evidencia de acordo com o *Oxford Centre for Evidence-based Medicine levels of evidence* (2009) foram também obtidos. Essas informações foram então incluídas na síntese dos dados.

### 3.8 Medidas de risco

A análise das diferenças de risco das taxas de ressecção primária completa, sucesso primário, complicações e recorrência após tratamento de adenoma de papila foram os desfechos medidos. Além disso, dados de redução ou aumento absoluto do risco (RAR ou AAR) e o número necessário para tratar e trazer um benefício ou dano (NNB ou NND) foram analisados nos desfechos. Para todos os cálculos estatísticos foi utilizado um intervalo de confiança (IC) de 95%.

### 3.9 Planejamento do método de análise

A análise foi realizada utilizando o software *Review Manager (RevMan) 5.3*, obtido no *website Cochrane Informatics & Knowledge Management Department*, computando a diferença de riscos das variáveis dicotômicas utilizando modelos de efeito randômico e fixo e fornecendo os respectivos *forest plots*. Os dados das diferenças de risco e o intervalo de

confiança de 95% para cada desfecho foram calculados a partir dos dados extraídos, utilizando o teste de *Mantel-Haenszel*, e a inconsistência (heterogeneidade) foi quantificada e reportada utilizando o teste de Chi-quadrado ($Chi^2$) e pelo método *Higgins*, denominado $I^2$. As vantagens desta última medida são que não depende intrinsicamente do número de estudos e é acompanhada de um intervalo de incerteza. Os dados de AAR ou RAR, e NND ou NNB foram obtidos para validade e aplicabilidade utilizando o *software Critically Appraised Topic* (CAT).

### 3.10 Risco de vieses entre os estudos

O viés de publicação diz respeito ao que é provável de ser publicado, entre o que está disponível para ser publicado. Um viés problemático e muito discutido é a tendência dos pesquisadores e editores de manejar os relatórios dos resultados da experimentação que são positivos (por exemplo mostrando um achado significativo) de uma forma diferente dos resultados negativos (por exemplo apoiando a hipótese de nulidade) ou inconclusivos, levando a um viés de engano observado em parte da literatura mundial (Song, 2010).

O risco de viés de publicação entre os estudos para os desfechos foi avaliado utilizando a comparação entre os resultados dos cálculos com efeito randômico e fixo, juntamente com a análise quantitativa do $I^2$.

O modelo de efeito fixo realiza o cálculo da metanálise considerando que o efeito do desfecho em questão é o mesmo em todos os estudos, como se fossem parte de uma mesma população, e que as diferenças observadas são devido a erros amostrais (variabilidade dentro dos estudos). O modelo de efeito randômico, por outro lado, pressupõe que o efeito do desfecho não é o mesmo em todos os estudos, ou seja, trata cada um dos estudos como amostras aleatórias e que estão conectados através de uma distribuição de probabilidade normal (Rodrigues, 2010). Isso significa que em casos em que há uma diferença significativa entre as populações dos diferentes estudos, medida através da heterogeneidade, o modelo randômico leva isso em consideração na hora de calcular o resultado, sendo então melhor aplicável nos casos de alta heterogeneidade, mesmo perdendo a acurácia na definição do efeito.

### 3.11 Análises adicionais

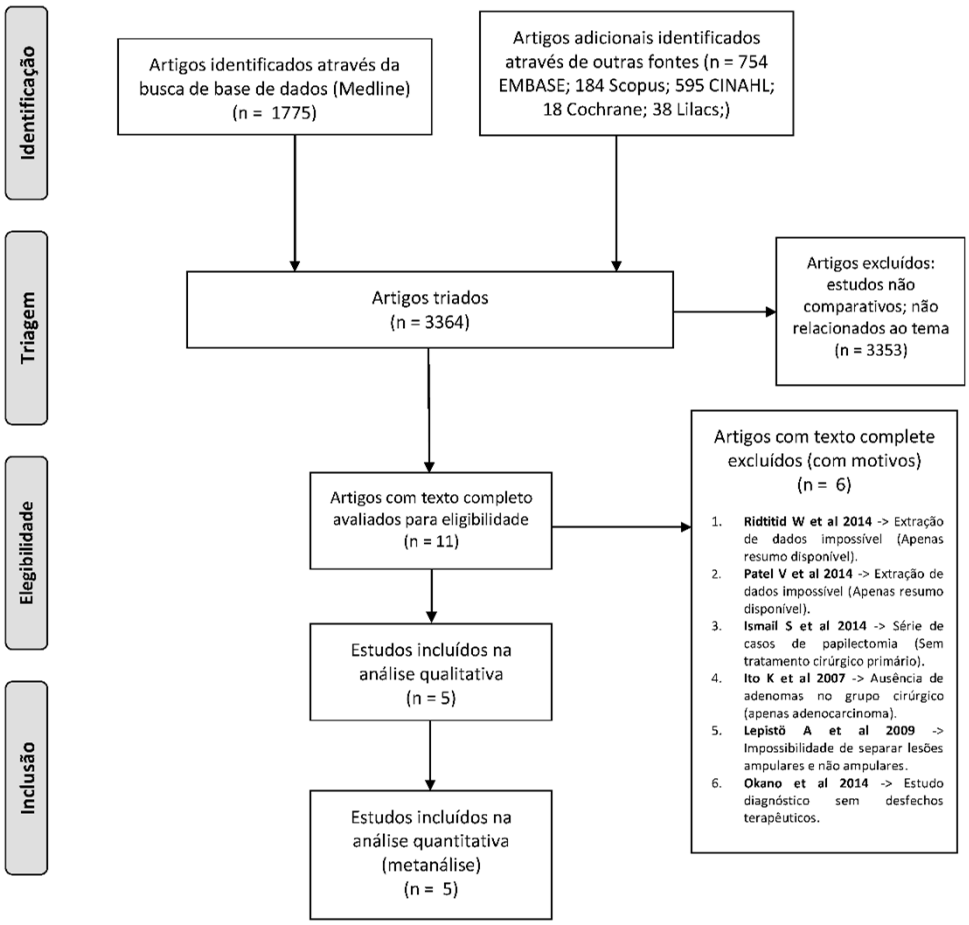
A quantificação da heterogeneidade é somente um componente de uma investigação mais ampla da variabilidade entre os estudos e considerando as implicações clínicas do grau de inconsistência entre os estudos, o valor de *cut-off* de 50% foi assumido como adequado para a metanálise (Higgins, 2003). Para tentar descobrir se os resultados da metanálise serão adequados e confiáveis para a prática médica e não arbitrária ou baseada em dados não claros, a análise da sensibilidade foi realizada quando a heterogeneidade ($I^2$) foi maior do que 50%. Uma análise subsequente foi então realizada, comparando os achados entre os cálculos dos desfechos com base nos modelos de efeitos randômicos e fixos, e se nenhuma diferença foi encontrada nos resultados finais, heterogeneidade verdadeira foi presumida, e o viés de publicação excluído.

# 4 RESULTADOS

## 4.1 Identificação e seleção de estudos

Através da estratégia de busca, três mil trezentos e sessenta e quatro (3364) estudos foram avaliados e aqueles elegíveis para uma avaliação mais aprofundada foram selecionados após a leitura do título e do resumo. Três mil trezentos e cinquenta e três (3353) artigos foram excluídos por não serem relacionados ao tema ou não serem estudos comparativos. Os onze estudos restantes tiveram o texto completo avaliados. Seis trabalhos foram excluídos: Ridtitid (2014) e Patel (2014) porque apenas o resumo estava disponível e não foi possível extrair dados; Ismail (2014) por ser uma série de casos de papilectomia sem nenhum paciente com tratamento cirúrgico primário; Ito (2007) por não possuir pacientes com adenoma no grupo cirúrgico (apenas adenocarcinoma); Lepistö (2009) pela impossibilidade de separar as lesões ampulares de lesões não ampulares; e Okano (2014) por ser um estudo diagnóstico sem desfechos terapêuticos. Os cinco estudos restantes foram incluídos nas análises qualitativa e quantitativa. Um diagrama adaptado do PRISMA ilustra o processo de seleção dos estudos (Gráfico 1).

Gráfico 1. Estratégia de busca e diagrama de seleção dos estudos.



## 4.2 Características dos estudos

*Métodos*

Os cinco artigos selecionados para a revisão são estudos retrospectivos. Todos foram publicados em inglês.

*Participantes*

Os dados incluídos envolvem 465 pacientes. O principal critério de inclusão foi a presença de um adenoma ampular manejado com tratamentos endoscópico ou cirúrgico. Todos os períodos de *follow-up* foram considerados.

*Intervenção*

A principal abordagem endoscópica analisada foi a papilectomia endoscópica com alça (PEA). Técnicas complementares como o uso de pinça hot biopsy (HB) e plasma de argônio (CPA) foram também incluídas.

*Comparação*

Os procedimentos de abordagem cirúrgica foram a duodenopancreatectomia (DPT) e a ampulectomia transduodenal (ATD), dependendo da condição clínica do paciente. As duas técnicas foram conjuntamente comparadas com a abordagem endoscópica.

*Desfechos*

Os desfechos obtidos foram as taxas de ressecção primária completa, sucesso primário, recorrência e complicações.

Um sumário das características dos estudos incluídos é mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Resumo dos estudos incluídos

| Estudo | Desenho | Nº de pacientes | Abordagem Endoscópica (AE) | Abordagem Cirúrgica (AC) | *Follow-up* (média) AE / AC | Desfechos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Onkendi EO et al., 2014 | CR | 180 | PEA; CPA | DP; ATD | **48,4 m** (*DSND*) | RPC; SP; R; SF; C; |
| Kim HN et al., 2013 | CR | 91 | PEA; HB | DP; ATD | **26,6 m / 26,6 m** | RPC; SP; R; SF; |
| Irani S et al., 2009 | CR | 123 | PEA; CPA | DP | **40 m /** *DND* | RPC; SP; R; SF; |
| Kim JH et al., 2009 | CR | 32 | PEA | DP; ATD | **20 m / 60,6 m** | RPC; SP; R; SF; C; |
| Yoon SM et al., 2007 | CR | 39 | PEA; CPA | DP | **29,6 m / 57,1 m** | RPC; SP; R; SF; C; |
| | **TOTAL** | **465** | | **MÉDIA** | **32,9 m / 48,1 m** | |

CR = Coorte Retrosopectivo; RPC = Ressecção Primária Completa; SP = Sucesso Primário; R = Recorrência; SF = Sucesso Final; C = Complicações; PEA = Papilectomia Endoscópcia com Alça; HB = *Hot Biopsy*; CPA = Coagulação com Plasma de Argônio; DP = Duodenopancreatectomia; ATD = Ampulectomia Transduodenal; m = meses; DSND = Dados Separados Não Disponíveis

## 4.3 Qualidade metodológica e risco de vieses

O risco de vieses foi avaliado através de uma abordagem padrão com critérios bem definidos, como mencionado previamente. Os dados para cada estudo selecionado e os níveis de evidência estão demonstrados na tabela 4. Todos os cinco estudos obtiveram uma nota 8 de acordo com a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* para estudos de coorte.

Outros parâmetros foram utilizados para aumentar a confiança na força da associação entre a exposição e o desfecho, identificando aspectos de um bom desenho de estudo. A classificação do SIGN considera três níveis: 0 (baixa qualidade), + (aceitável) e ++ (alta qualidade). De acordo com esse *checklist*, todos os estudos foram considerados aceitáveis, ou seja, apresentam algumas falhas e estão associados a algum risco de viés. Todos os estudos incluídos foram classificados como nível de evidência 2B (*Centre for Evidence-based Medicine*, 2009).

Tabela 4. Medidas de qualidade dos estudos analisados – *Newcastle-Ottawa Scale* – Medidas de vieses

| Estudo | Representativi-dade do coorte exposto e seleção do coorte não exposto (max. 2 pontos) | Apuração da exposição (max. 1 ponto) | Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no começo do estudo (max. 1 ponto) | Comparabilidade dos coortes em relação ao desenho ou análise (max. 2 pontos) | Avaliação dos resultados (max. 1 ponto) | Duração e adequa-ção do follow up (max. 2 pontos) | Pontuação e níveis de evidência Φ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Onkendi EO et al., 2014 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 8 – 2B - aceitável (+) |
| Kim HN et al., 2013 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 8 – 2B - aceitável (+) |
| Irani S et al., 2009 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 8 – 2B - aceitável (+) |
| Kim JH et al., 2009 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 8 – 2B - aceitável (+) |
| Yoon SM et al., 2007 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 8 – 2B - aceitável (+) |

Φ *Oxford Centre for Evidence-based Medicine and Scottish Intercollegiate Guidelines Network ratings*

### 4.4 Resultados individuais dos estudos

Os resultados extraídos de cada estudo foram tabulados, como previamente mencionado. Uma vez que trabalhamos com estudos retrospectivos, fomos capazes de extrair dados terapêuticos de um estudo diagnóstico (Kim HN, 2013). Os outros quatro artigos (Yoon, 2007; Irani, 2009; Kim JH, 2009 e Onkendi, 2014) são estudos terapêuticos. Como o desenho dos estudos, participantes, intervenções e desfechos medidos apresentam algumas variações, enfocaremos em uma descrição mais simples voltada aos dados extraídos.

Os dados extraídos de cada estudo para cada um dos desfechos de interesse foram obtidos e analisados utilizando o *Critically Appraised Topic* (CAT) software para validação e aplicabilidade. As taxas de evento para os grupos endoscópico e cirúrgico, redução absoluta dos riscos (RAR) ou aumento absoluto dos riscos (AAR) com os respectivos desvios padrão com 95% de intervalo de confiança e número necessário para causar dano (NND) ou benefício (NNB) foram determinados e descritos em tabelas.

A diferença do risco absoluto representa a mudança absoluta no risco, e o seu recíproco número necessário para causar dano ou benefício representa o número de pacientes que precisam ser expostos ao tratamento durante um dado período de tempo para determinar um evento. É importante lembrar que o resultado é estatisticamente significante se o intervalo de confiança não atravessar o valor de nulidade (zero).

Em uma análise de subgrupo para ressecção primária completa, houve dados disponíveis para os cinco estudos. Yoon (2007) e Kim HN (2013), não mostraram diferença entre as abordagens endoscópica e cirúrgica. Por outro lado, Onkendi (2014), Irani (2009) e Kim JH (2009) tiveram resultados favoráveis ao grupo cirúrgico nesse desfecho, com um aumento no sucesso primário em 43,8%, 21,6%, e 40,0% respectivamente. Os NND calculados foram de 2, 5, e 3, o que significa que, quando os pacientes foram tratados endoscopicamente, para cada 2, 5, e 3 casos (em cada estudo), um paciente teria uma ressecção incompleta (Tabela 5).

Tabela 5. Ressecção primária completa após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| | RESUMO DA EVIDÊNCIA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudo | TEE | TEC | RAR/AAR | DP IC 95% | NND/NNB |
| Onkendi EO et al., 2014 | 56,2 % | 100 % | 0,438 (A) | 0,353 a 0,523 | 2 (D) |
| Kim HN et al., 2013 | 87,7 % | 97,1 % | 0,094 (A) | (-) 0,008 a 0,322 | NS |
| Irani S et al., 2009 | 78,4 % | 100 % | 0,216 (A) | 0,136 a 0,296 | 5 (D) |
| Kim JH et al., 2009 | 60,0 % | 100 % | 0,400 (A) | 0,185 a 0,615 | 3 (D) |
| Yoon SM et al., 2007 | 100 % | 100 % | 0.000 | NC | |

TEE: taxa de evento endoscópico; TEC: taxa de evento cirúrgico; RAR/AAR: redução ou aumento absoluto do risco – (R): redução, (A): aumento; DP IC 95%: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%; NND/NNB: número necessário para causar dano (D) ou benefício (B); (-): negativo; NC: não calculado; NS: não significativo

Analisando os dados de sucesso primário, apenas os estudos publicados por Kim JH em 2009 e Yoon SM em 2007 não mostram diferença entre as duas abordagens. Nos outros três estudos a análise da diferença de riscos mostrou um valor estatisticamente significante favorecendo o tratamento cirúrgico, com um AAR variando de 19,8 a 21,6%. Os NND encontrados foram todos de 5, como mostra a tabela 6. Isso significa que de cada 5 pacientes tratados endoscopicamente, em comparação com 5 tratados cirurgicamente, um paciente não alcançaria sucesso num primeiro e único procedimento, necessitando de uma outra intervenção devido a lesão residual ou recorrência.

Tabela 6. Sucesso primário após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| | RESUMO DA EVIDÊNCIA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudo | TEE | TEC | RAR/AAR | DP IC 95% | NND/NNB |
| Onkendi EO et al., 2014 | 56,2 % | 76,0 % | 0,198 (A) | 0,052 a 0,344 | 5 (D) |
| Kim HN et al., 2013 | 77,2 % | 97,1 % | 0,199 (A) | 0,076 a 0,322 | 5 (D) |
| Irani S et al., 2009 | 78,4 % | 100 % | 0,216 (A) | 0,136 a 0,296 | 5 (D) |
| Kim JH et al., 2009 | 70,0 % | 66,7 % | (-) 0,033 (R) | (-) 0,367 a 0,301 | NS |
| Yoon SM et al., 2007 | 100 % | 100 % | 0,000 | NC | |

TEE: taxa de evento endoscópico; TEC: taxa de evento cirúrgico; RAR/AAR: redução ou aumento absoluto do risco – (R): redução, (A): aumento; DP IC 95%: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%; NND/NNB: número necessário para causar dano (D) ou benefício (B); (-): negativo; NS: não significativo

A análise dos dados de recorrência está evidenciada na tabela 7. Os dados deste desfecho estão disponíveis em todos os cinco estudos. Os estudos de Kim JH (2009) e Yoon (2007) não demonstraram diferença entre as abordagens endoscópica e cirúrgica. Os estudos de Onkendi (2014), Kim HN (2013) e Irani (2009) forneceram dados que favorecem o tratamento cirúrgico, com um aumento de 27,8, 10,5 e 13,7% na recorrência com o tratamento endoscópico. Os NND foram de 4, 10 e 7, demonstrando o número de pacientes tratados por cirurgia necessário para que um apresente recorrência, se fossem tratados por endoscopia.

Tabela 7. Recorrência após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| | RESUMO DA EVIDÊNCIA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudo | TEE | TEC | RAR/AAR | DP IC 95% | NND/NNB |
| Onkendi EO et al., 2014 | 33.8 % | 6.0 % | (-) 0.278 (A) | (-) 0.383 a (-) 0.173 | (-) 4 (D) |
| Kim HN et al., 2013 | 10.5 % | 0 % | (-) 0.105 (A) | (-) 0.185 a (-) 0.025 | (-) 10 (D) |
| Irani S et al., 2009 | 13.7 % | 0 % | (-) 0.137 (A) | (-) 0.204 a (-) 0.070 | (-) 7 (D) |
| Kim JH et al., 2009 | 30.0 % | 33.3 % | 0.033(R) | (-) 0.301 a 0.367 | NS |
| Yoon SM et al., 2007 | 0 % | 0 % | NC | NC | |

TEE: taxa de evento endoscópico; TEC: taxa de evento cirúrgico; RAR/AAR: redução ou aumento absoluto do risco – (R): redução, (A): aumento; DP IC 95%: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%; NND/NNB: número necessário para causar dano (D) ou benefício (B); (-): negativo; NC: não calculado; NS: não significativo

Com relação ao sucesso final, três dos estudos publicados não mostraram diferenças entre as duas modalidades terapêuticas: Onkendi EO (2014), Kim JH (2009) e Yoon SM (2007). Nos outros dois estudos, a análise demonstrou resultado favorável ao tratamento cirúrgico, com um aumento de 12,9% para Kim HN (2013) e de 15,7% para Irani S (2009), resultando em um NND de 8 e 6, respectivamente (tabela 8). Assim, para cada 6 ou 8 pacientes tratados por ressecção endoscópica, um não alcançaria o sucesso final (cura), em comparação a um hipotético tratamento cirúrgico.

Tabela 8. Sucesso final após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| | RESUMO DA EVIDÊNCIA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudo | TEE | TEC | RAR/AAR | DP IC 95% | NND/NNB |
| Onkendi EO et al., 2014 | 93.1 % | 94.0 % | 0.009 (A) | (-) 0.070 a 0.446 | NS |
| Kim HN et al., 2013 | 84.2 % | 97.1 % | 0.129 (A) | 0.019 a 0.239 | 8 (D) |
| Irani S et al., 2009 | 84.3 % | 100 % | 0.157 (A) | 0.086 a 0.228 | 6 (D) |
| Kim JH et al., 2009 | 90.0 % | 66.7 % | (-) 0.233 (R) | (-) 0.530 a 0.064 | NS |
| Yoon SM et al., 2007 | 100 % | 100 % | 0.000 | NC | |

TEE: taxa de evento endoscópico; TEC: taxa de evento cirúrgico; RAR/AAR: redução ou aumento absoluto do risco – (R): redução, (A): aumento; DP IC 95%: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%; NND/NNB: número necessário para causar dano (D) ou benefício (B); (-): negativo; NS: não significativo

A análise dos dados de complicação está demonstrada na tabela 9. Dois estudos (Kim HN [2013] e Irani [2009]) não têm informações relacionadas a este desfecho no grupo cirúrgico disponível no texto completo, portanto a análise estatística não foi possível nessas publicações. Os estudos de Kim JH (2009) e Yoon (2007) não mostraram diferença no desfecho de taxa de complicações na comparação entre as duas abordagens. O estudo de Onkendi (2014), evidenciou uma redução do risco de complicação de 28,8% favorecendo o tratamento endoscópico. O NNB calculado foi de 3, mostrando que a cada 3 pacientes tratados por cirurgia um terá uma complicação, que seria evitada caso fosse realizado o tratamento endoscópico.

Tabela 9. Complicações após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| | RESUMO DA EVIDÊNCIA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudo | TEE | TEC | RAR/AAR | DP IC 95% | NND/NNB |
| Onkendi EO et al., 2014 | 29.2 % | 58.0 % | 0.288 (R) | 0.130 a 0.446 | 3 (B) |
| Kim JH et al., 2009 | 5.0 % | 8.3 % | 0.033 (R) | (-) 0.150 a 0.216 | NS |
| Yoon SM et al., 2007 | 0 % | 0 % | NC | NC | |

TEE: taxa de evento endoscópico; TEC: taxa de evento cirúrgico; RAR/AAR: redução ou aumento absoluto do risco – (R): redução, (A): aumento; DP IC 95%: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%; NND/NNB: número necessário para causar dano (D) ou benefício (B); (-): negativo; NC: não calculado; NS: não significativo

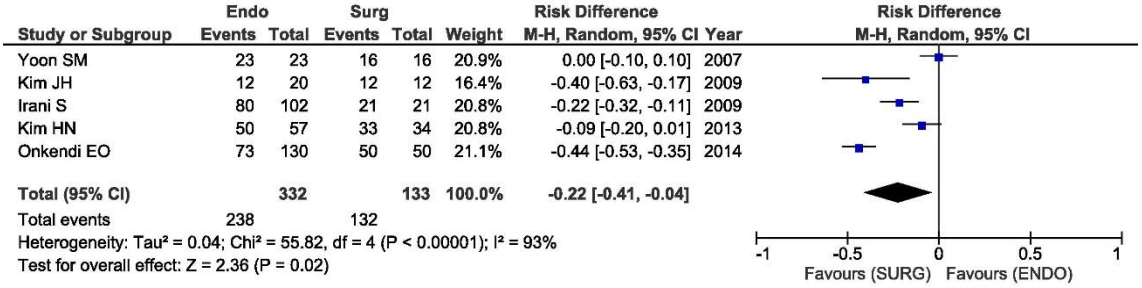
## 4.5 Síntese dos resultados (Metanálise)

Os dados dos efeitos estimados e os intervalos de confiança para cada estudo estão demonstrados graficamente. O resumo das informações numéricas de cada grupo, tamanho do efeito, intervalo de confiança e peso de cada estudo também são mostrados nas tabelas a seguir (*forest plots*).

*Ressecção primária completa*

Todos os cinco estudos estavam disponíveis para a análise da ressecção primária completa. Como demonstrado no gráfico 2, uma heterogeneidade alta foi encontrada ($Chi^2$ = 55,82 e $I^2$ = 93%), mas nenhuma mudança no efeito foi observada na comparação entre o modelo de efeitos randômico e fixo, indicando heterogeneidade verdadeira entre os estudos. A análise dos dados mostra uma diferença que favorece o tratamento cirúrgico (diferença de risco [DR] = -0,22; IC 95% = -0,41 a -0,04). O número necessário para causar dano (NND) calculado foi de 5, indicando que para cada cinco pacientes tratados endoscopicamente, um sofreria o dano de não ter uma ressecção primária completa (e se beneficiariam se tivessem sido tratados por cirurgia, tendo uma ressecção completa).

Gráfico 2. Ressecção primária completa após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila



*Sucesso primário*

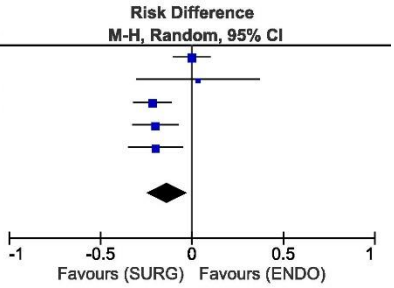
Dados de taxa de sucesso primário foram identificados nos cinco estudos. A heterogeneidade detectada foi mais alta que a desejada ($Chi^2$ = 13,38 e $I^2$ = 70%) nessa comparação (Gráfico 3), mas a análise da comparação entre os modelos de efeitos não demonstrou diferença, implicando em heterogeneidade verdadeira. A análise dos 465 pacientes mostrou que a abordagem cirúrgica teve mais sucesso do que o tratamento endoscópico em termos do sucesso primário (DR = -0,13; IC 95% = -0,24 a -0,02).

O NND calculado foi 8, mostrando que de cada oito pacientes tratados endoscopicamente, um não seria curado com um único procedimento, necessitando de terapêutica complementar (e se beneficiaria se fosse tratado por cirurgia, sem necessidade de uma nova ressecção).

Gráfico 3. Sucesso primário após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila

| Study or Subgroup | Endo Events | Endo Total | Surg Events | Surg Total | Weight | Risk Difference M-H, Random, 95% CI | Year |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yoon SM | 23 | 23 | 16 | 16 | 24.9% | 0.00 [-0.10, 0.10] | 2007 |
| Kim JH | 14 | 20 | 8 | 12 | 8.1% | 0.03 [-0.30, 0.37] | 2009 |
| Irani S | 80 | 102 | 21 | 21 | 24.6% | -0.22 [-0.32, -0.11] | 2009 |
| Kim HN | 44 | 57 | 33 | 34 | 22.4% | -0.20 [-0.32, -0.08] | 2013 |
| Onkendi EO | 73 | 130 | 38 | 50 | 20.1% | -0.20 [-0.34, -0.05] | 2014 |
| **Total (95% CI)** | | **332** | | **133** | **100.0%** | **-0.13 [-0.24, -0.02]** | |
| Total events | 234 | | 116 | | | | |

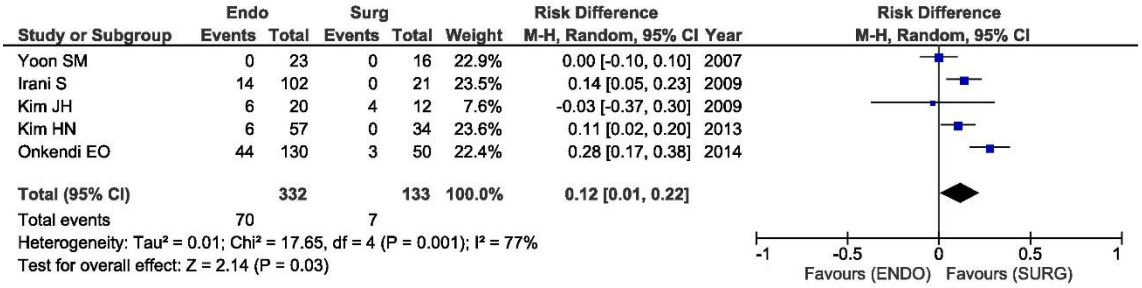
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.38, df = 4 (P = 0.010); I² = 70%
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)




*Recorrência*

Todos os cinco estudos tiveram dados de taxa de recorrência disponíveis para análise. Embora foi detectada uma heterogeneidade alta ($Chi^2$ = 17,65 e $I^2$ = 77%), como demonstrado no gráfico 4, considerou-se tratar de heterogeneidade verdadeira, pois não houve diferença do efeito na comparação entre os resultados do cálculo com efeitos randômico e fixo. Os resultados da análise mostraram, em 465 pacientes, que o tratamento cirúrgico para adenomas ampulares apresenta menos recorrência em comparação ao tratamento endoscópico (DR = 0,12; IC 95% = 0,01 a 0,22). O NND calculado foi 9, o que significa que, para cada nove pacientes tratados com ressecção endoscópica, um apresentaria recorrência da lesão no período de *follow-up* (isso não ocorreria se o tratamento escolhido fosse o cirúrgico).

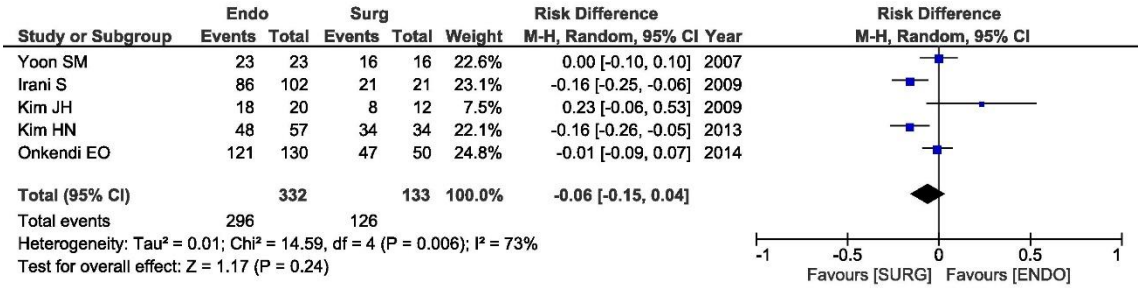
Gráfico 4. Recorrência após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila




*Sucesso final*

Foi possível extrair dados de sucesso final nos cinco estudos incluídos. A heterogeneidade encontrada neste desfecho foi alta ($Chi^2$ = 14,59 e $I^2$ = 73%), e a análise de sensibilidade com a comparação entre os modelos de efeitos randômico e fixo não demonstrou diferença, sendo considerada heterogeneidade verdadeira. A análise dos 465 pacientes incluídos não mostrou diferença entre as duas modalidades terapêuticas neste desfecho (DR = -0,06; IC 95% = -0,15 a 0,04), como demonstrado no gráfico 5.

Gráfico 5. Sucesso final após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila




*Complicação*

Dados de complicação foram identificados em 251 pacientes (três estudos). Evidenciou-se alta heterogeneidade na análise de sensibilidade ($Chi^2$ = 20,28 e $I^2$ = 90%). A análise realizada pelo modelo de efeitos randômicos não mostrou diferença entre os tratamentos endoscópico e cirúrgico (DR = -0,11; IC 95% = -0,37 a 0,16) (Gráfico 6), diferenciando do que foi encontrado com a análise com modelo de efeitos fixos, que mostrou menos complicações na abordagem endoscópica (DR = -0,20; IC 95% = -0,31 a -0,09) (Gráfico 7). Este achado, aliado com a alta heterogeneidade, sugere que o viés de publicação pode estar presente.

Gráfico 6. Complicação após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila (randômico)

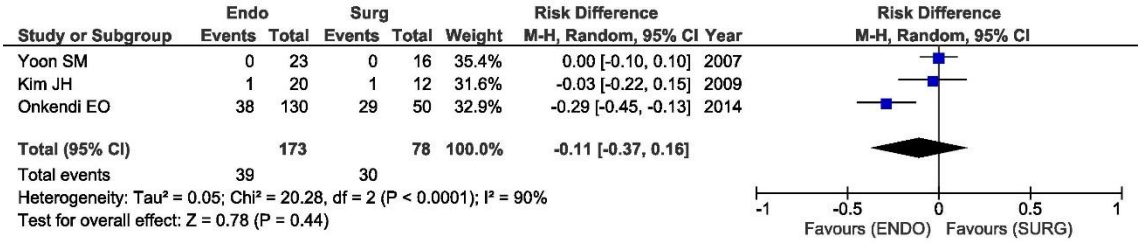
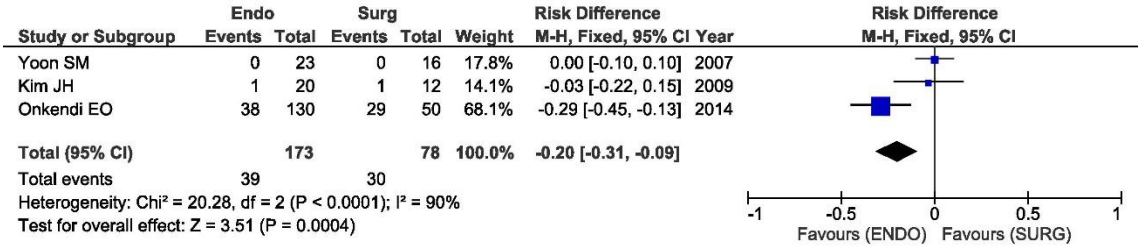



Gráfico 7. Complicação após tratamentos endoscópico e cirúrgico para adenomas de papila (fixo)



# 5 DISCUSSÃO

Os adenomas de papila são conhecidas lesões pré-malignas. Uma sequência de progressão adenoma-carcinoma semelhante à do câncer colorretal é bem descrita para essas lesões (Baczako, 1985) e, por conta disso, a ressecção é mandatória.

O tratamento endoscópico para os adenomas de papila está bem estabelecido com mais de 30 anos de experiência em todo o mundo, com sua primeira descrição por Suzuki em 1983. A PEA é um procedimento minimamente invasivo e com altas taxas de sucesso, embora apresente um risco significativo de complicação (média de 21% nos estudos incluídos).

A abordagem cirúrgica com a duodenopancreatectomia é considerada um procedimento 'padrão ouro', com um legado histórico que se estende desde o final do século 19, no ano de 1889, quando Codivilla reportou a primeira cirurgia deste tipo. Nas décadas seguintes a sua taxa de mortalidade proibitiva foi reduzida e, atualmente, é de menos de 2% nos centros de referência (Are, 2011). Entretanto, continua sendo um procedimento muito desafiador e arriscado, principalmente para os centros não especializados, sendo que alguns pacientes não apresentam condições clínicas adequadas para essa intervenção. No estudo de Yoon (2007), alguns pacientes não foram submetidos ao procedimento cirúrgico justamente pelas condições pré-operatórias desfavoráveis, incluindo idade avançada e comorbidades significativas.

O ponto crítico no manejo desses pacientes é a indicação do tratamento endoscópico. Embora esteja claro que a PE deva ser realizada apenas quando o adenoma está confinado à região ampular, os critérios específicos de indicação deste procedimento não foram ainda totalmente estabelecidos (Adler, 2006 e Moon 2014). Resumindo os critérios utilizados nos cinco estudos incluídos nesta revisão, encontramos as seguintes contraindicações para o tratamento endoscópico: impressão endoscópica de malignidade (friabilidade, ulceração, tumor de crescimento lateral, infiltração duodenal óbvia), tamanho maior do que 4 a 4,5 cm e extensão intraductal maior do que 1 cm observadas na CPRE ou USE. Esses critérios estão relacionados com uma maior chance de presença de focos de adenocarcinoma na lesão adenomatosa e, consequentemente, a um risco de acometimento linfonodal devido a possibilidade de lesão maligna, o que inviabilizaria o tratamento curativo através da ressecção local.

Um dos grandes problemas neste contexto é justamente a baixa confiança da avaliação pré-operatória em termos da distinção entre tumores ampulares benignos e malignos através da obtenção de material para análise anatomopatológica. Alguns autores sugerem que a

presença de malignidade pode ser perdida em até 30% dos tumores da papila duodenal maior quando espécimes de biópsia endoscópica com pinça são obtidos (Yamaguchi, 1990). Assim, como a coexistência de focos de carcinoma nas lesões adenomatosas não pode ser descartada pela biópsia pré-procedimento, o uso da PEA como uma ferramenta diagnóstica e de estadiamento (uma "biópsia total" ou excisional) deve ser considerado e poderia ser útil como um método de estadiamento, identificando quais pacientes necessitam de um tratamento cirúrgico radical.

Como demonstrado na tabela 3, o período de *follow-up* foi satisfatório para ambas as intervenções em todos os estudos selecionados, com uma média de 32,9 meses para a abordagem endoscópica e 48,1 meses para a abordagem cirúrgica. A literatura médica atual mostra que um período de *follow-up* de 6 meses seria suficiente para definir a ausência de recorrência após o tratamento de adenomas de papila (Moon, 2014 e De Palma, 2014).

A análise dos dados de sucesso primário, com 465 pacientes incluídos, mostrou uma diferença significativa favorecendo o tratamento cirúrgico (DR = -0,13; IC 95% = -0,24 a -0,02 e P = 0,02). Esse resultado, com um NND de 9, mostra que para cada nove pacientes tratados com endoscopia, um apresentaria o dano de não alcançar a cura com um primeiro e único procedimento (o paciente se beneficiaria se fosse tratado cirurgicamente). A ausência de sucesso primário (falhas primárias) no grupo endoscópico pode ocorrer por dois motivos: ressecção incompleta, ou seja, doença residual, e recorrência da lesão adenomatosa na região papilar, ambos observados no período de *follow-up*. No grupo cirúrgico, a grande maioria dos pacientes foi tratada através de DPT (88,8 %) e, nesses casos, não é possível uma ressecção incompleta da lesão ou recorrência local, já que todo o duodeno é retirado. A presença de doença residual foi medida indiretamente pela taxa de ressecção primária completa. A análise dos dados deste desfecho para os 465 pacientes mostrou diferença significativa a favor do tratamento cirúrgico (DR = -0,22; IC 95% = -0,41 a -0,04 e P = 0,02). Este achado é esperado, pois, como dito anteriormente, na maioria dos procedimentos cirúrgicos o duodeno foi totalmente ressecado. A presença de ressecção primária incompleta no grupo de tratamento cirúrgico ocorreu apenas em um caso, proveniente da casuística do estudo de Kim HN (2013), em um paciente que foi submetido a ATD.

Os resultados de recorrência, com todos os 465 pacientes incluídos, também mostraram melhores resultados com a cirurgia (DR = 0,12; IC 95% = 0,01 a 0,22 e P = 0,03). Embora o tratamento cirúrgico demonstrou menos recorrência e menos doença residual, é importante

ressaltar que ambos os achados, quando presentes após a PEA, são usualmente benignos e na maioria das vezes podem ser tratados endoscopicamente (Irani, 2009; Yoon 2007; Moon, 2014 e De Palma, 2014). A análise do desfecho sucesso final, realizada com todos os pacientes dos cinco estudos, demonstra essa realidade: não encontramos diferença entre o resultado do tratamento cirúrgico e endoscópico (DR = -0,06; IC 95% = -0,15 a 0,04 e P = 0,24). Diante desse achado, a morbimortalidade ganha grande importância, já que observamos que ambos os tratamentos conseguiram resultados semelhantes em termos de cura até o final do seguimento disponível dos estudos.

Como dito anteriormente, a PEA é considerada um procedimento com alto risco de complicações. Nessa revisão sistemática, dados de complicação estavam disponíveis em apenas três estudos para ambas abordagens endoscópica e cirúrgica (Yoon, 2007; Kim JH, 2009 e Onkendi, 2014). A análise estatística não mostrou diferença entre os dois tratamentos utilizando o modelo de efeitos randômicos. Entretanto, utilizando o modelo de efeitos fixos, o resultado mostrou benefício com o tratamento endoscópico (DR = -0,28, 95% CI = -0,39 a -0,18 and P < 0,00001). Esse achado, em conjunto com a alta heterogeneidade entre os estudos, não permite a exclusão do viés de publicação nos estudos de Yoon (2007) e Kim JH (2009), que mostraram uma taxa de complicação muito baixa tanto para o grupo endoscópico quanto para o grupo cirúrgico. Como os únicos casos de complicação relatados e computados nestes dois estudos estavam relacionados a mortalidade, é razoável pensar que dados de complicações menores não estavam disponíveis, ou foram omitidos. Os outros dois estudos (Kim HN, 2013 e Irani, 2009), que não tinham dados de complicação para o grupo cirúrgico, mostraram uma taxa de complicações para a PEA de 28% e 20,5% respectivamente, e são compatíveis com o que se encontra na literatura, com taxas de complicações para a abordagem endoscópica variando entre 8 e 35% (Moon, 2014 e Ito 2012). Um outro aspecto relevante desse desfecho medido, é que ele mede apenas a taxa global de complicações, ou seja, presença ou não de quaisquer complicações relacionadas a cada um dos tipos de procedimento. Como explanado anteriormente, os tratamentos endoscópico e cirúrgico diferem com relação às complicações esperadas, e, consequentemente, uma taxa maior de complicação pode não ser pior se o tipo de complicação encontrado for menos mórbido e com melhor resolução em comparação com o outro grupo.

Sem dúvidas, a PE pode ser um tratamento primário efetivo para adenomas de papila, e hoje em dia é a primeira opção de tratamento em centros especializados. O tratamento

cirúrgico é muito bem estabelecido mas, em termos de técnica e resultados, não se espera mudanças maiores nos próximos anos. Estudos comparativos randomizados entre a técnica convencional (aberta) e técnicas minimamente invasivas (laparoscópica e robótica) não existem atualmente na literatura, apesar da técnica laparoscópica ter sido descrita há mais de 20 anos (Gagner, 1994). Uma revisão sistemática de estudos comparativos não randomizados publicada recentemente (Correa-Gallego, 2014) demonstrou que as técnicas minimamente invasivas para DPT podem apresentar resultados melhores em alguns desfechos, porém atualmente não são superiores ao tratamento cirúrgico convencional. Por outro lado, perspectivas futuras na área da endoscopia são uma realidade crescente, e novas tecnologias e padronizações na técnica de remoção endoscópica de adenomas de papila podem garantir uma remoção completa mais efetiva e menores complicações relacionadas ao tratamento endoscópico, expandindo as indicações da PE.

Diante dos achados encontrados nesse estudo, entendemos que os tratamentos endoscópico e cirúrgico devem ser vistos não como duas estratégias opostas, mas sim duas ferramentas complementares no manejo dos pacientes com adenoma de papila. Assim, elaboramos um fluxograma propedêutico com o objetivo de oferecer parâmetros mais objetivos para a condução propedêutica destes doentes (Gráfico 8). Recomendamos que o seguimento endoscópico dos casos tratados com PE e que tenham histologia favorável (*) seja realizado em um mês, três meses e seis meses no primeiro ano, seguido de seguimento semestral até que se complete dois anos. Após este período realiza-se seguimento anual. Se for evidenciada presença de novas lesões, tratamentos endoscópicos complementares devem ser realizados, como novas ressecções com alça ou *hot biopsy* e aplicação de coagulação com plasma de argônio.

Como guidelines para o tratamento dos adenomas de papila não foram ainda totalmente estabelecidos, o manejo desta condição cai sob a responsabilidade do médico que diretamente assiste o doente ou do grupo de médicos responsáveis por esses casos em cada instituição, dependendo de uma interação complexa de fatores, como a idade e condição clínica do paciente, características do tumor, expertise dos médicos (cirurgiões, patologistas e endoscopistas) e infraestrutura hospitalar. Independente da técnica escolhida, os pacientes com adenoma de papila duodenal devem ser tratados em centros de referência, com profissionais treinados e experientes, para garantir resultados similares aos encontrados nessa revisão sistemática.

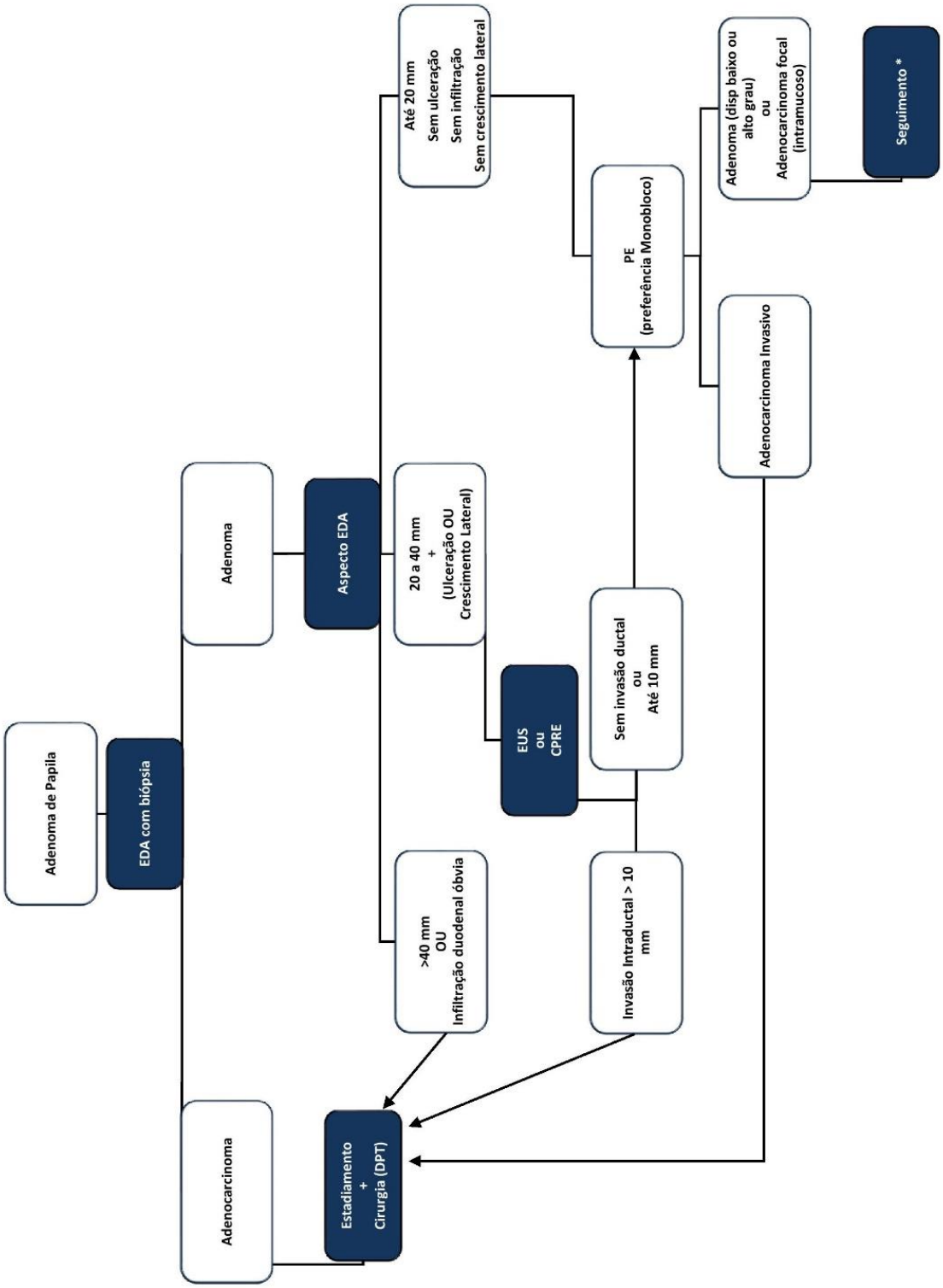



Gráfico 8. Fluxograma propedêutico para adenomas de papila

**Limitações**

A escassez de estudos comparativos entre tratamentos cirúrgico e endoscópico para adenomas de papila é uma realidade, e a busca na literatura gerou uma limitação ao fornecer um pequeno número de estudos para a análise, sem ensaios clínicos randomizados. As principais razões para isso são a ausência de guidelines no manejo dessa doença e a dificuldade de definir adequadamente as indicações do tratamento cirúrgico e do tratamento endoscópico. Além disso, os casos ideais para o tratamento endoscópico diferem dos casos ideais para o tratamento cirúrgico, sendo preferíveis as lesões menores e sem sinais de malignidade para a PE, e as lesões maiores e com sinais de malignidade para cirurgia. Invariavelmente isso gera uma diferença entre os dois grupos e, consequentemente, algum grau de viés na comparação dos resultados.

O resultado do cálculo estatístico com modelos de efeitos randômicos e com modelos de efeitos fixos foi diferente para o desfecho de complicações, o que significa que não é possível excluir o viés de publicação. A presença de alta heterogeneidade e ausência de diferença na comparação dos resultados dos dois modelos de efeitos nos outros desfechos indica que verdadeira heterogeneidade existe entre os estudos selecionados. Algum grau de heterogeneidade é inevitável em metanálises médicas, e o impacto da heterogeneidade entre os estudos pode enfraquecer a qualidade e legitimidade dos resultados obtidos.

# 6 CONCLUSÃO

Considerando os desfechos de ressecção primária completa, sucesso primário e recorrência na comparação do tratamento cirúrgico com o tratamento endoscópico para adenomas de papila, a abordagem cirúrgica tem resultados significativamente melhores. Com relação ao sucesso final, não houve diferença entre os dois tratamentos. No desfecho das taxas de complicação, essa revisão sistemática não permite uma conclusão confiável devido à presença de alta heterogeneidade e provável viés de publicação nessa comparação.

# REFERÊNCIAS

- Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, Rajan E, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. Gastrointest Endosc. 2006 Dec;64(6):849-54.

- Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. HPB (Oxford). 2011 Jun;13(6):377-84

- Baczako K, Büchler M, Beger HG, Kirkpatrick CJ, Haferkamp O. Morphogenesis and possible precursor lesions of invasive carcinoma of the papilla of Vater: epithelial dysplasia and adenoma. Hum Pathol. 1985 Mar;16(3):305-10.

- Binmoeller KF, Boaventura S, Ramsperger K, Soehendra N. Endoscopic snare excision of benign adenomas of the papilla of Vater. Gastrointest Endosc. 1993 Mar-Apr;39(2):127-31.

- Boggi U, Amorese G, Vistoli F, Caniglia F, De Lio N, Perrone V, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. Surg Endosc. 2015 Jan;29(1):9-23.

- Bohnacker S, Seitz U, Nguyen D, Thonke F, Seewald S, deWeerth A, et al. Endoscopic resection of benign tumors of the duodenal papilla without and with intraductal growth. Gastrointest Endosc. 2005 Oct;62(4):551-60.

- Burke CA, Beck GJ, Church JM, van Stolk RU. The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. Gastrointest Endosc. 1999 Mar;49(3 Pt 1):358-64.

- CEBM Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence. March 2009. Available at: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

- Centre for Evidence-Based Medicine, Headington, Oxford. Critically Appraised Topics (CAT). Available at: http://www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators/

- Clary BM, Tyler DS, Dematos P, Gottfried M, Pappas TN. Local ampullary resection with careful intraoperative frozen section evaluation for presumed benign ampullary neoplasms. Surgery. 2000 Jun;127(6):628-33.

- Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Fukushima T, et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. Gastrointest Endosc. 2004 Nov;60(5):757-64.

- Correa-Gallego C, Dinkelspiel HE, Sulimanoff I, Fisher S, Viñuela EF, Kingham TP, et al. Minimally-invasive vs open pancreaticoduodenectomy: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Surg. 2014 Jan;218(1):129-39.

- De Palma GD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. World J Gastroenterol. 2014 Feb 14;20(6):1537-43.

- Desilets DJ, Dy RM, Ku PM, Hanson BL, Elton E, Mattia A, et al. Endoscopic management of tumors of the major duodenal papilla: Refined techniques to improve outcome and avoid complications. Gastrointest Endosc. 2001 Aug;54(2):202-8.

- Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Surg Endosc 1994 May;8(5):408-10.

- Galandiuk S, Hermann RE, Jagelman DG, Fazio VW, Sivak MV. Villous tumors of the duodenum. Ann Surg. 1988 Mar;207(3):234-9.

- Guidance notes for registering a systematic review protocol with PROSPERO, International prospective register of systematic reviews. September 2013. Available at: http://www.crd.york.ac.uk/prospero/documents/Registering%20a%20review%20on%20PROSPERO%202%20Sept%202013.pdf

- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

- Irani S, Arai A, Ayub K, Biehl T, Brandabur JJ, Dorer R, et al. Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. Gastrointest Endosc. 2009 Nov;70(5):923-32.

- Ismail S, Marianne U, Heikki J, Jorma H, Leena K. Endoscopic papillectomy, single-centre experience. Surg Endosc. 2014 Nov;28(11):3234-9.

- Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study. Gastrointest Endosc. 2007 Oct;66(4):740-7.

- Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J. Diagnosis of ampullary cancer. Dig Surg. 2010;27(2):115-8.

- Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Obana T, Horaguchi J, et al. Impact of technical modification of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasm on the occurrence of complications. Dig Endosc. 2012 Jan;24(1):30-5.

- Kim HN, Kim KM, Shin JU, Lee JK, Lee KT, Lee KH, et al. Prediction of carcinoma after resection in subjects with ampullary adenomas on endoscopic biopsy. J Clin Gastroenterol. 2013 Apr;47(4):346-51.

- Kim JH, Kim JH, Han JH, Yoo BM, Kim MW, Kim WH. Is endoscopic papillectomy safe for ampullary adenomas with high-grade dysplasia? Ann Surg Oncol. 2009 Sep;16(9):2547-54.

- Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, Järvinen HJ. Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Endoscopy. 2009 Jun;41(6):504-9.

- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009 Oct;62(10):e1-34.

- Mendoza AS 3rd, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy as minimally invasive surgery for periampullary tumors: a comparison of short-term clinical outcomes of laparoscopy-assisted pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Dec;22(12):819-24.

- Moon JH, Choi HJ, Lee YN. Current status of endoscopic papillectomy for ampullary tumors. Gut Liver. 2014 Nov;8(6):598-604.

- Okano N, Igarashi Y, Hara S, Takuma K, Kamata I, Kishimoto Y, et al. Endosonographic preoperative evaluation for tumors of the ampulla of vater using endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography. Clin Endosc. 2014 Mar;47(2):174-7.

- Onkendi EO, Naik ND, Rosedahl JK, Harmsen SW, Gostout CJ, Baron TH Sr, et al. Adenomas of the ampulla of Vater: a comparison of outcomes of operative and endoscopic resections. J Gastrointest Surg. 2014 Sep;18(9):1588-96.

- Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

- Patel V, Jowell P, Obando J, Guy CD, Burbridge R. Endoscopic Ultrasound for the Evaluation of Benign Ampullary Tumors: a Single-Center Experience. Gastrointest Endosc. 2014;79(5S):AB426.

- Posner S, Colletti L, Knol J, Mulholland M, Eckhauser F. Safety and long-term efficacy of transduodenal excision for tumors of the ampulla of Vater. Surgery. 2000 Oct;128(4):694-701.

- RevMan [computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

- Ridtitid W, Schmidt SE, Al-Haddad MA, Dewitt JM, Mchenry L, Fogel EL, et al. EUS in the Appropriate TRIAGE of Patients With Ampullary Lesions for Endoscopic, Surgical or Medical Treatment: Comparative Analysis of Local Staging and Intraductal Extension With ERCP and Surgical Pathology. Gastrointest Endosc. 2014;79(5S):AB448.

- Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Meta-analysis: a practical guide. Rev HCPA 2010; 30(4):436-447.

- Rosenberg J, Welch JP, Pyrtek LJ, Walker M, Trowbridge P. Benign villous adenomas of the ampulla of Vater. Cancer. 1986 Oct 1;58(7):1563-8.

- Schneider L, Contin P, Fritz S, Strobel O, Büchler MW, Hackert T. Surgical ampullectomy: an underestimated operation in the era of endoscopy. HPB (Oxford). 2016 Jan;18(1):65-71.

- Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. Am J Gastroenterol. 1992 Jan;87(1):37-42.

- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland, Edinburgh. Available at: http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html

- Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol Assess. 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193.

- Suzuki K, Kantou U, Murakami Y. Two cases with ampullary cancer who underwent endoscopic excision. Prog Dig Endosc 1983; 23: 236-239a

- Yamaguchi K, Enjoji M, Kitamura K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors. Gastrointest Endosc. 1990 Nov-Dec;36(6):588-92.

- Yoon SM, Kim MH, Kim MJ, Jang SJ, Lee TY, Kwon S, et al. Focal early stage cancer in ampullary adenoma: surgery or endoscopic papillectomy? Gastrointest Endosc. 2007 Oct;66(4):701-7.

# ANEXOS

## ANEXO 1. SIGN METHODOLOGY CHECKLIST 3: COHORT STUDIES[2]

Study identification (*include author, title, year of publication, journal title, pages*)

Guideline topic:

Key question number:

Reviewer:

Before completing this checklist, consider:

1. Is this paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.
2. Is the paper relevant to key question? Analyze using PICO (Patient or Population, Intervention, Comparison, Outcome). If no, reject (give reason below). If yes, complete the checklist.

   Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question ( ) 2. Other reason ( ) (please specify)

PLEASE NOTE THAT A RETROSPECTIVE STUDY (I.E., DATABASE OR CHART STUDY) CANNOT BE RATED HIGHER THAN +.

**SECTION 1: INTERNAL VALIDITY**

In a well conducted cohort study. Does this study do it?

1.1. The study addresses an appropriate and clearly focused question. Yes ( ) No ( ) Can't say ( )

SELECTION OF SUBJECTS

1.2. The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

1.3. The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. Yes ( ) No ( ) Does not apply ( )

1.4. The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of

[2] Os textos dos anexos 1 e 3 foram mantidos em inglês para garantir a correspondência rigorosa entre os documentos originais e os reproduzidos.

enrolment is assessed and taken into account in the analysis. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

1.5. What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. _____ %

1.6. Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

ASSESSMENT

1.7. The outcomes are clearly defined. Yes ( ) No ( ) Can't say ( )

1.8. The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

1.9. Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. Yes ( ) No ( ) Can't say

1.10. The method of assessment of exposure is reliable. Yes ( ) No ( ) Can't say

1.11. Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

1.12. Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. Yes ( ) No ( ) Can't say ( ) Does not apply ( )

CONFOUNDING

1.13. The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. Yes ( ) No ( ) Can't say

STATISTICAL ANALYSIS

1.14. Have confidence intervals been provided? Yes ( ) No

**SECTION 2. OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY**

2.1. How well was the study done to minimize the risk of bias or confounding? High-quality (++) ( ) Acceptable (+) ( ) Unacceptable (0) ( )

2.2. Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and

statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? Yes ( ) No ( ) Can't say ( )

2.3. Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? Yes ( ) No

2.4. NOTES. Summarize the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your questions and mention any areas of uncertainty raised above.

## ANEXO 2. FORMULÁRIO PADRONIZADO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

ANÁLISE CRÍTICA DA EVIDÊNCIA SELECIONADA (FORÇA DA EVIDÊNCIA)

Itens Observados:

1) População incluída e excluída
2) Método de randomização e alocação
3) Intervenção, comparação e cegamento
4) Desfecho primário e tempo de seguimento
5) Desfechos secundários
6) Cálculo da amostra e população randomizada
7) Dados analisados (intervenção e comparação)
8) Perdas, migrações e diferenças prognósticas

RESULTADOS

Benefício e/ou Dano – Dados absolutos

| DESFECHO | N/NEI | N/NEC | RAC | RAI | RRA/ARA | NNT/NNH | IC 95% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Benefício e/ou Dano – Médias

| DESFECHO | INTERVENÇÃO | COMPARAÇÃO | RELAÇÃO | SIGNIFICÂNCIA |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |

*N: número de pacientes analisados; NEI: número de eventos na intervenção; NEC: número de eventos no controle; RAI: risco absoluto na intervenção; RAC: risco absoluto na comparação; RRA: redução do risco absoluto; ARA: aumento do risco absoluto; NNT: número necessário para tratar; NNH: número necessário para produzir dano; IC: intervalo de confiança de 95%.*

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em ____ pacientes, a intervenção _____ comparada a _____ diminui (ou aumenta) o risco do desfecho.

## ANEXO 3. NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE FOR COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

SELECTION

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average _____ in the community. *

b) somewhat representative of the average _____ in the community. *

c) selected group of users eg nurses, volunteers.

d) no description of the derivation of the cohort.

2) Selection of the non exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort. *

b) drawn from a different source.

c) no description of the derivation of the non exposed cohort.

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records). *

b) structured interview. *

c) written self report.

d) no description.

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes. *

b) no.

COMPARABILITY

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor). *

b) study controls for any additional factor. * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

OUTCOME

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment. ∗

b) record linkage. ∗

c) self report .

d) no description.

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest). ∗

b) no.

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for. ∗

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost). ∗

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost.

d) no statement.