

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM**

AMANDA MAZZINI BERMUDES

ANA CLARA PERUCHI NEGRIS

LARA BASTOS MACHADO

**A INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA NO PERIOPERATÓRIO DE
RESSECÇÕES PANCREÁTICAS PARA TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA
DUCTAL**

VITÓRIA, ES

2022

AMANDA MAZZINI BERMUDEZ

ANA CLARA PERUCHI NEGRIS

LARA BASTOS MACHADO

A INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA NO PERIOPERATÓRIO DE
RESSECÇÕES PANCREÁTICAS PARA TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA
DUCTAL

Revisão de literatura apresentada à Escola
Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM como
Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Dr. Edson Ricardo Loureiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Álvaro Armando
Carvalho de Morais

VITÓRIA, ES

2022

RESUMO

AMANDA MAZZINI BERMUDES
ANA CLARA PERUCHI NEGRIS
LARA BASTOS MACHADO

A INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA NO PERIOPERATÓRIO DE
RESSECÇÕES PANCREÁTICAS PARA TRATAMENTO DO
ADENOCARCINOMA DUCTAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de
graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como
requisito para obtenção do grau em Bacharel em Medicina.

Aprovada em 06 de Setembro de 22.

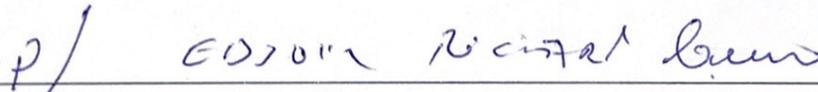
BANCA EXAMINADORA



Dr. Edson Ricardo Loureiro

Médico Cirurgião Geral e Professor – HSCMV/EMESCAM

Orientador



Dr. Álvaro Armando Carvalho de Moraes

Médico Cirurgião e Especialista em Nutrologia – HSCMV

Coorientador



Dra. Gilmária Millere Tavares

Médica Cirurgiã e Especialista em Nutrologia – HSCMV

Banca Externa

Rafael Carvalho de Moraes

Dr. Rafael Carvalho de Moraes

Médico Especialista em Nutrologia – HSCMV

Banca Externa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde - Universidade de Marília (UNESP) para obtenção do título de Médico em Nutrologia.

BANCA EXAMINADORA

Dr. João Carlos Lourenço

Médico Cirurgião Geral e Pediatra - HSCMV/UNESP/AM

Presidente

Dr. Álvaro Antônio Carvalho de Sousa

Médico Cirurgião e Especialista em Nutrologia - HSCMV

Secretaria

Dr. Gilmarinho de Souza

Médico Cirurgião e Especialista em Nutrologia - HSCMV

Banca Externa

Introdução: O resultado precário do tratamento do câncer pancreático, comparado ao de outros tumores sólidos, tem proporcionado atitude negativista. O sucesso pode ser maior com a incorporação de algumas condutas, cada uma acrescentando ganhos marginais. Devido à alta prevalência e repercussões importantes, tanto no pré quanto no pós-operatório, o tratamento da insuficiência pancreática exócrina (IPE) tem sido destacado por grupos especializados. **Objetivos:** Compreender a fisiopatologia e repercussões da IPE associadas ao câncer pancreático e às operações empregadas para seu tratamento, assim como as estratégias para diagnóstico e manejo no pré e no pós-operatório das ressecções pancreáticas. **Metodologia:** Trata-se de estudo qualitativo, não experimental, descritivo, de revisão da literatura, utilizando principalmente a base de dados PubMed com as seguintes palavras-chaves: “exocrine pancreatic insufficiency”, “pancreatic cancer”, “pancreatic ductal adenocarcinoma”. A pesquisa incluiu artigos completos publicados em inglês, compreendendo artigos originais, meta-análises, *guidelines* e revisões da literatura publicados de 2017 a 2022. Foram incluídos, ainda, artigos do UpToDate e capítulos de livros. **Resultados:** No pré-operatório do câncer pancreático a IPE é desencadeada pelo próprio tumor; ela pode ser mantida ou agravada no pós-operatório, dependendo de doenças pancreáticas associadas, função exócrina no pré-operatório, extensão da ressecção do pâncreas e das estruturas adjacentes, e técnica de reconstituição do trânsito digestivo. É um processo dinâmico e progressivo, tendo a desnutrição como sua principal complicação. A IPE é subdiagnosticada, pois as manifestações clínicas são inespecíficas e confundem-se com as do câncer, e dependem da quantidade e características dos alimentos ingeridos. Os testes diagnósticos geralmente têm baixa precisão e difícil realização. O pilar do tratamento da IPE é a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP); seu sucesso depende de dose adequada, uso correto e ajuste de acordo com a evolução clínica. Há necessidade de associar uma alimentação não restritiva e correção dos distúrbios nutricionais existentes. **Conclusões:** Devido à alta prevalência e repercussões nutricionais, dispensam-se exames complementares para comprovação do diagnóstico de IPE em pacientes com câncer pancreático. A TREP tem sido recomendada em casos selecionados, no pré-operatório, e rotineiramente, no pós-operatório e nos tumores irresssecáveis.

Palavras-chave: 1. Neoplasias pancreáticas; 2. Insuficiência Pancreática Exócrina; 3. Carcinoma Ductal Pancreático.

ABSTRACT

Introduction: The poor results of the treatment of pancreatic cancer treatment, especially compared to other solid tumors, has provided a negative attitude. Success can be enhanced by incorporating a few other conducts, each adding marginal gains. Due to its high prevalence and extensive repercussions, both preoperatively and postoperatively, the treatment of exocrine pancreatic insufficiency (EPI), has been highlighted by specialized groups. **Objectives:** To understand the pathophysiology and repercussions of EPI associated with pancreatic cancer and the operations used for its treatment, as well as strategies for diagnosis and management in the pre and postoperative period of pancreatic resections. **Methodology:** This is a qualitative non-experimental, descriptive study of literature review, using mainly the PubMed database with the following keyword: “Exocrine Pancreatic Insufficiency”, “Pancreatic Neoplasms”, “Carcinoma, Pancreatic Ductal”. The search included full-length articles published in English, comprising original articles, meta-analyses guidelines and literature reviews published from 2017 to 2022. UpToDate articles and book chapters were also included. **Results:** In the preoperative period of pancreatic cancer, EPI is triggered by the tumor itself; it can be maintained or worsened postoperatively, depending on associated pancreatic diseases, preoperative exocrine function, extent of resection of the pancreas and adjacent structures, and technique of digestive transit reconstruction. It is a dynamic and progressive process, with malnutrition as its main complication. EPI is underdiagnosed, as the clinical manifestations are nonspecific and are confused with those of cancer, and depend on the quantity and characteristics of the food ingested. Diagnostic tests are generally low in precision and difficult to perform. The mainstay of EPI treatment is pancreatic enzyme replacement therapy (TREP); its success depends on adequate dose, correct use and adjustment according to clinical evolution. There is a need to associate a non-restrictive diet and correction of existing nutritional disorders. **Conclusions:** Due to the high prevalence and nutritional repercussions, complementary exams are unnecessary to confirm the diagnosis of EPI in patients with pancreatic cancer. TREP has been recommended in selected cases, preoperatively, and routinely, postoperatively and in unresectable tumors.

Keywords: 1. Exocrine Pancreatic Insufficiency; 2. Pancreatic Neoplasms; 3. Carcinoma, Pancreatic Ductal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A atuação da secretina	12
Figura 2 - A atuação da colecistocinina	12
Figura 3 - Anatomia pancreática e estruturas adjacentes	15
Figura 4 - Estruturas ressecadas na duodenopancreatectomia	17
Figura 5 - Duodenopancreatectomia padrão sem preservação pilórica (Operação de Whipple)	18
Figura 6 – Duodenopancreatectomia com preservação pilórica	19
Figura 7 - O pré (before procedure) e pós-operatório (after procedure) da pancreatectomia distal.	19
Figura 8 - Pancreatectomia com preservação duodenal (Procedimento de Begger)	20
Figura 9 - Pancreatectomia central	20
Figura 10 - Enucleação de tumor pancreático.	21
Figura 11 - Estruturas ressecadas na pancreatectomia total.	21
Figura 12 - Gânglios e plexos nervosos do abdome.	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral	9
2.2 Objetivos específicos.....	9
3 METODOLOGIA.....	10
4 REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1 Fisiologia	11
4.2 Tumores pancreáticos	13
4.3 Tratamento do câncer pancreático	16
4.4 Consequências das ressecções pancreáticas	28
4.5 Insuficiência pancreática exócrina	33
4.6 Insuficiência pancreática exócrina no pré-operatório	38
4.7 Insuficiência pancreática exócrina no pós-operatório	42
4.8 Insuficiência pancreática exócrina no câncer pancreático irresssecável.....	45
4.9 Terapia de reposição de enzimas pancreáticas	46
5 DISCUSSÃO	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico das doenças pancreáticas tem despertado muito interesse da comunidade científica, justificando, inclusive, a criação de uma sociedade específica – International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). Este interesse decorre, principalmente, de dois fatores: o mais importante é o aumento crescente da incidência de tumores exócrinos, em especial do adenocarcinoma ductal pancreático. Tem aumentado o diagnóstico de tumores pancreáticos benignos e pré-malignos que também exigem conduta especializada.

Os tumores pancreáticos malignos são descobertos, comumente, em estágios avançados, geralmente em pacientes idosos, em sua maioria com algumas comorbidades. No momento do diagnóstico mais de 80% dos enfermos têm doença localmente avançada ou metástases à distância (STROBEL, 2018). Quando se usa o termo genérico câncer pancreático, refere-se, habitualmente, ao adenocarcinoma ductal porque corresponde a 85% das neoplasias deste órgão (DEL CASTILLO, 2022).

Embora a ressecção cirúrgica completa seja a única abordagem potencialmente curativa da doença, só pode ser realizada em 10% a 20% dos pacientes. A sobrevida tem melhorado com associação de quimioterapia adjuvante; existe tendência atual para aumentar a indicação de quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante (STROBEL, 2018).

As operações utilizadas para tratamento cirúrgico do câncer de pâncreas são complexas e de risco elevado. Tem-se conseguido redução da mortalidade e morbidade, principalmente quando o procedimento é realizado por cirurgiões experientes, em serviços especializados, com estrutura para preparo pré-operatório e reabilitação no pós-operatório. Mesmo nestes centros de referência, em que a mortalidade é inferior a 5%, as complicações são frequentes, ocorrendo em torno de 40% dos pacientes. Estas operações, além das complicações precoces, podem desencadear repercussões em longo prazo, associadas principalmente à extensão do parênquima pancreático e de outras estruturas ressecadas, e à alteração do trânsito no trato digestivo (DEL CASTILLO, 2022).

Em publicação recente os autores comentaram que o índice elevado de tumores não ressecáveis e a grande incidência de complicações e mortalidade no pós-operatório têm proporcionado atitude negativista e sentimento de niilismo ao considerar as perspectivas para estes pacientes. Demonstraram que a adoção de várias medidas, cada uma proporcionando um ganho marginal, pode melhorar a evolução e o prognóstico dos enfermos. Para eles, a reposição de enzimas pancreáticas no pré e no pós-operatório é a conduta mais importante (POWELL-BRETT, 2021).

A insuficiência pancreática exócrina (IPE), apesar de ser uma complicação nem sempre considerada e raramente diagnosticada, costuma estar presente quando o câncer pancreático se manifesta; sua incidência aumenta quando a doença progride e no pós-operatório das ressecções pancreáticas, principalmente após duodenopancreatectomias. Reconhecê-la e tratá-la é muito importante, pois ela proporciona repercussões metabólicas e nutricionais significativas (GILLILAND et al, 2017).

Como a IPE, apesar de sua alta prevalência, é pouco discutida nas publicações relacionadas às ressecções pancreáticas, tem limitações para o diagnóstico, além de implicações importantes para o sucesso do tratamento, optou-se por fazer uma revisão deste tema. Para alcançar estes objetivos será necessário incluir uma revisão sobre a fisiologia do pâncreas, insuficiência pancreática exócrina, tumores pancreáticos e consequências das ressecções pancreáticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Compreender e ampliar a discussão acerca da Insuficiência Pancreática Exócrina (IPE) como complicação perioperatória do câncer de pâncreas de modo a torná-la mais precocemente reconhecida e tratada, evitando suas repercussões metabólicas e nutricionais.

2.2 Objetivos específicos

Compreender a fisiopatologia e repercussões da IPE associada ao câncer pancreático e às operações empregadas para seu tratamento, assim como as estratégias para diagnóstico e manejo no pré e no pós-operatório das ressecções pancreáticas.

3 METODOLOGIA

Estudo qualitativo, não experimental, de revisão da literatura, descritivo, utilizando principalmente a base de dados PubMed com as seguintes palavras-chaves: “Exocrine Pancreatic Insufficiency”, “Pancreatic Neoplasms”, “Carcinoma, Pancreatic Ductal”. A pesquisa incluiu artigos completos publicados em inglês, compreendendo artigos originais, meta-análises, *guidelines* e revisões da literatura publicados de 2017 a 2022. Foram incluídos, ainda, artigos do UpToDate e capítulos de livros.

4 REVISÃO DA LITERATURA

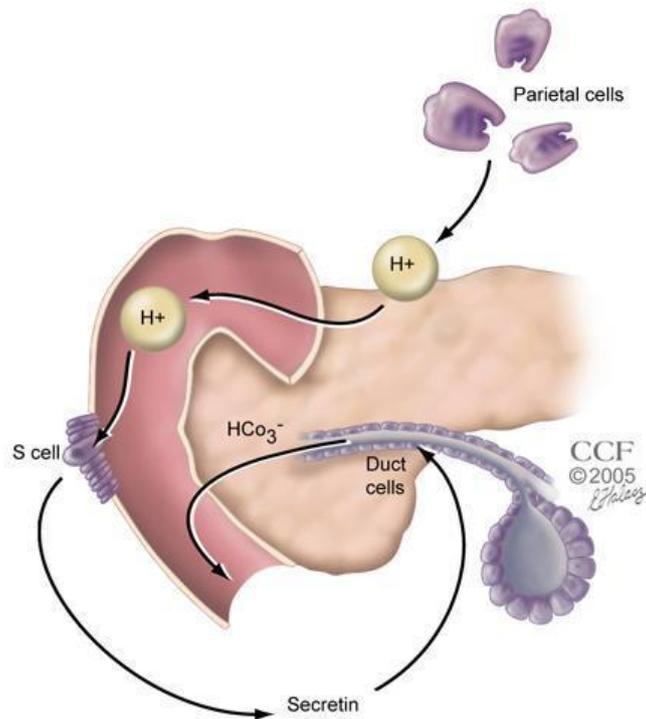
4.1 Fisiologia

O pâncreas é formado por uma porção endócrina e uma exócrina. A exócrina é responsável pela secreção de suco pancreático, que consiste na mistura de bicarbonato e água (secretados pelo componente ductal), e diversas enzimas (secretadas pelo componente acinar) envolvidas na digestão de nutrientes, especialmente proteínas, gorduras e carboidratos. (VUJASINOVIC, 2017) O pâncreas produz diariamente 1,5 a 2,0 litros de suco pancreático; a concentração de sódio e potássio é semelhante à do plasma e a de bicarbonato e cloreto varia de acordo com a fase da secreção. É alcalino, para neutralizar a acidez do bolo alimentar e ativar as enzimas pancreáticas no duodeno e jejuno proximal (DUDEJA V et al, 2019).

A liberação de enzimas pancreáticas ocorre em resposta à ingestão alimentar, em três fases: cefálica, gástrica e intestinal. As duas primeiras são mediadas pelo nervo vago. Na fase cefálica os estímulos são visão, aroma e sabor dos alimentos. Na fase seguinte, a distensão gástrica decorrente da chegada dos alimentos desencadeia o reflexo gastropancreático, que estimula a secreção de enzimas pancreáticas. Segue-se a fase intestinal, estimulada pela passagem de triglicerídeos hidrolisados (ácidos graxos livres) e aminoácidos através do duodeno, proporcionando o maior estímulo (65% a 70%) à secreção das enzimas (VUJASINOVIC et al, 2017). A função exócrina pancreática é inibida por um mecanismo de *feedback* fisiológico quando os nutrientes atingem o íleo distal (BARTEL et al, 2015).

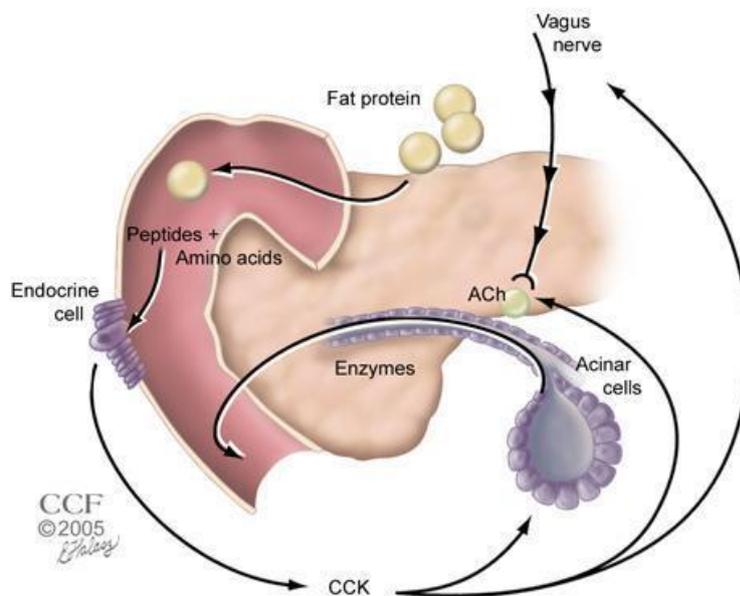
Em resumo, a acidificação do lúmen duodenal induz a produção de secretina pelas células S, estimulando a liberação de água, bicarbonato e outros eletrólitos no duodeno (Figura 1). A presença de peptídeos e ácidos graxos estimula a produção de colecistocinina, que induz a liberação das enzimas pancreáticas (Figura 2) (DUDEJA V et al, 2019).

Figura 1 - A atuação da secretina



Fonte: Clinic Foundation, 2005

Figura 2 - A atuação da colecistocinina



Fonte: Clinic Foundation, 2005

A digestão é um processo complexo que necessita a combinação de vários fatores atuando em harmonia; requer a presença simultânea de enzimas pancreáticas e

alimento no lúmen duodenal. Por isso, condições que levam a alterações digestivas sejam elas orgânicas, como a secreção prejudicada de enzimas pancreáticas, ou funcionais, como a incoordenação entre o encontro de enzimas e alimentos, ou a combinação de ambas, podem causar repercussões metabólicas e nutricionais graves (VUJASINOVIC et al, 2017).

Vale acrescentar que a bile é um componente importante neste complexo processo de digestão. Ela não tem enzimas, mas emulsifica as gorduras e facilita a ação das lipases.

4.2 Tumores pancreáticos

Em relação aos tumores pancreáticos, há predomínio de neoplasias malignas referentes ao pâncreas exócrino em 95% dos casos, ou seja, o adenocarcinoma origina-se mais frequentemente nos ductos e raramente nos ácinos. Em menos de 5% dos casos trata-se de tumor neuroendócrino podendo ser funcionante, como o gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, vipoma e somatostatina, ou não funcionante. Há também as lesões císticas, muitas vezes achados incidentais em exames de imagem, embora algumas apresentem sintomas. Podem ser não neoplásicas (cistos verdadeiros, cistos de retenção) ou benignas que podem malignizar: neoplasia cística mucinosa (cistoadenoma mucinoso), neoplasia mucinosa intraductal, tumor sólido-cístico pseudopapilar (tumor papilar sólido-cístico ou tumor de Frantz) (DEL CASTILLO, 2022).

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) localiza-se predominantemente na cabeça (65%), corpo e cauda (15%) ou envolvem toda a glândula (20%) (MINOSSI, 2013). Dois terços da massa tumoral correspondem à pancreatite adjacente. Comumente comprimem o colédoco terminal, o ducto pancreático principal e podem incluir outras estruturas adjacentes. Têm disseminação vascular e linfática precoces (MINOSSI, 2013).

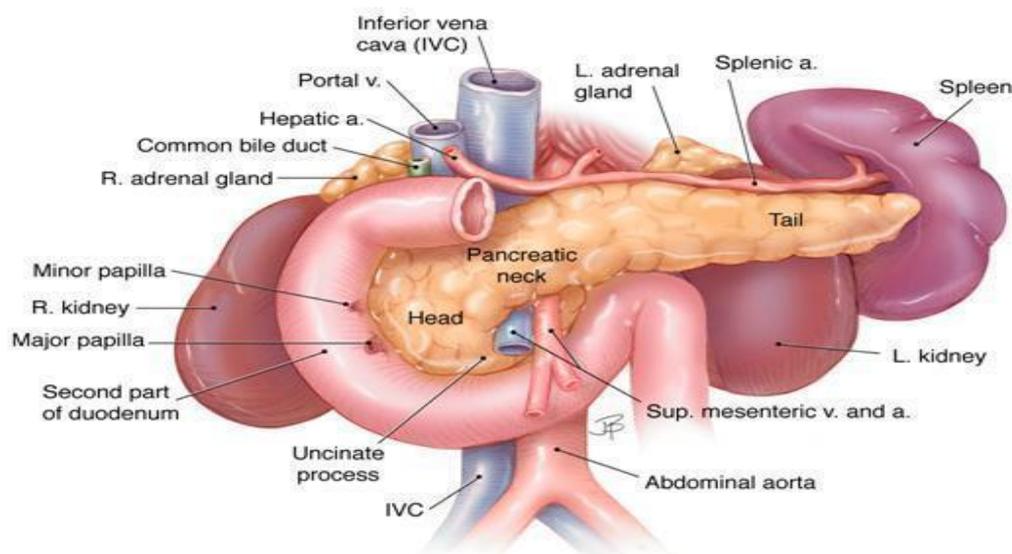
A designação ductal é baseada em características histológicas e não necessariamente originam-se no ducto pancreático principal; iniciam-se, às vezes, em pequenos ductos periféricos (SURIWINATA, 2022).

Os tumores pancreáticos são mais frequentes em homens e em idosos. Têm como fatores de risco a obesidade, tabagismo (proporcional à intensidade do hábito), diabetes de longa data, pancreatite crônica e pancreatite crônica hereditária; alguns incluem ingestão elevada de gordura e carne. Existe associação hereditária em 5% a 10% dos casos, caracterizada por expressão diminuída de genes de supressão tumoral (MINOSSI et al, 2013).

Os sinais e sintomas dos tumores pancreáticos são inespecíficos e surgem tardiamente, com a doença já avançada. Eles variam com a localização do tumor; tendem a ser mais precoces quando localizados na cabeça da glândula e por isto têm melhor prognóstico quando comparados aos localizados no corpo e cauda. As três manifestações mais encontradas são icterícia, dor epigástrica e emagrecimento. O valor preditivo positivo destas manifestações é baixo, com possível exceção de icterícia em pessoa idosa (DEL CASTILLO, 2022). A dor em epigástrio é inicialmente moderada, evolui gradualmente, tornando-se constante, intensa; pode irradiar para o dorso, decorrente do acometimento do plexo celíaco e da pancreatite adjacente. Pode haver dispepsia, distensão abdominal, gases, diarreia aquosa ou gordurosa, com odor desagradável, decorrentes de má absorção e esteatorreia. A icterícia pode vir acompanhada de prurido.

Um estudo realizado na Espanha analisou 185 pacientes com tumores pancreáticos exócrinos, em cinco hospitais, durante três anos consecutivos; 114 (62%) estavam localizados na cabeça, 19 (10%) no corpo, 11 (6%) na cauda e o restante não determinado (Figura 3). Astenia, anorexia, perda de peso e dor abdominal foram as manifestações mais frequentes, ocorrendo em mais de 80% dos casos; icterícia estava presente em 56% dos pacientes, sendo 73% nos tumores localizados na cabeça do pâncreas; esteatorreia em 25%, sendo 28% nos localizados na cabeça (PORTA et al, 2005).

Figura 3 - Anatomia pancreática e estruturas adjacentes



Fonte: Longnecker, Daniel S. 2021

Diabetes *mellitus* é mais frequente nos pacientes com câncer pancreático do que na população geral. No momento do diagnóstico 50% dos pacientes têm diabetes ou resistência insulínica. Em cerca de 25% dos enfermos, o diabetes surgiu nos últimos dois anos. Aparecimento súbito de diabetes ou pancreatite aguda sem agentes causadores como litíase biliar e álcool em idosos pode ser a primeira manifestação da doença (GILLILAND et al, 2017; MINOSSI, 2013; DEL CASTILLO, 2022).

A desnutrição é muito frequente no momento do diagnóstico; cerca de 80% dos enfermos têm perda de peso, sendo superior a 10% em mais de um terço dos casos. A fisiopatologia é variada, incluindo anorexia, má absorção e aumento do requerimento de energia e nutrientes. A desnutrição interfere na qualidade de vida, aumenta morbidade, mortalidade e tempo de hospitalização, e reduz a resposta ao tratamento (GILLILAND et al, 2017).

A insuficiência pancreática exócrina é muito encontrada tanto no pré-operatório quanto no pós-operatório e será estudada a seguir.

O prognóstico é pior nos tumores de corpo e cauda do pâncreas porque o diagnóstico é mais tardio e os pacientes são operados quando as lesões atingem grandes dimensões, frequentemente invadindo estruturas vizinhas ou com metástases à distância. São ressecáveis apenas em 5% a 10% dos casos (MINOSSI, 2013).

4.3 Tratamento do câncer pancreático

A ressecção cirúrgica completa com linfadenectomia regional é a única modalidade potencialmente curativa do adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP). Mas, somente 20% a 30% dos pacientes são considerados aptos para o tratamento cirúrgico no momento do diagnóstico; os demais ou têm doença irresssecável (localmente avançada ou metastática) ou risco cirúrgico muito elevado (incapacidade funcional ou comorbidades graves) (ANSARI, 2016).

O resultado do tratamento cirúrgico do ACDP melhorou muito; em poucas décadas a mortalidade que era superior a 80% tornou-se inferior a 5% nos centros especializados. Em ótimo artigo de revisão, com título muito sugestivo “*State-of-the-art surgery for pancreatic cancer*”, demonstrou-se que esta evolução decorreu do desenvolvimento da técnica operatória, tratamento interdisciplinar das complicações pós-operatórias e abordagem oncológica multimodal (NIEßEN, 2022).

Reconhece-se, na atualidade, que a quimioterapia tem papel fundamental no tratamento destes pacientes. A cirurgia inicial (“*upfront surgery*”) com quimioterapia adjuvante tem sido considerada o tratamento de escolha para os tumores ressecáveis do pâncreas (KLAIBER, 2019). O papel da radioterapia é incerto (VREELAND, 2018).

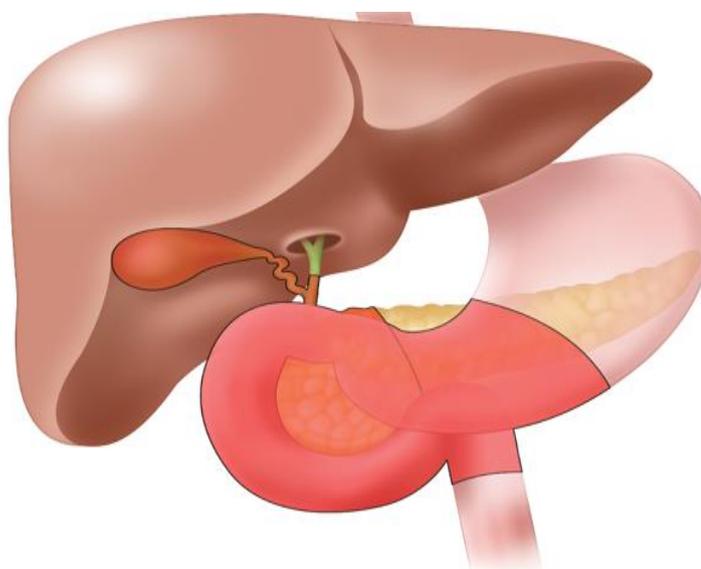
O resultado em longo prazo do tratamento do câncer pancreático tem melhorado lentamente. Após ressecção e quimioterapia adjuvante ocorre recidiva em torno de 75% dos pacientes nos primeiros dois anos (KLAIBER, 2019). A sobrevida em 5 anos aproximou-se de 10% em 2020; em 2000 era de 5,26%. Este aumento da sobrevida é atribuído ao tratamento complementar à operação (SIEGEL, 2021). É possível que a melhora seja mais expressiva com intensificação do uso de quimioterapia neoadjuvante e acréscimo de radioterapia em casos selecionados, como descreveremos a seguir (VREELAND, 2018).

Em relação ao tratamento cirúrgico do ACDP, o principal objetivo é ressecar toda a lesão com margens negativas (R0) (ROBATEL, 2022). Considera-se R1 quando a

ressecção macroscópica é completa, mas tem margens positivas à microscopia, e R2 quando existe câncer macroscópico não ressecado.

A ressecabilidade é definida pela ausência de metástases à distância (fígado, linfonodos não regionais, pulmões, peritônio e ossos), ausência de distorção da veia mesentérica superior e veia porta, além de planos de gordura claros ao redor do tronco celíaco, artéria hepática e artéria mesentérica superior (ANSARI, 2016) (Figura 4). Além destes critérios anatômicos sugere-se, na atualidade, incluir o comportamento biológico do tumor (MERTZ, 2022).

Figura 4 - Estruturas ressecadas na duodenopancreatectomia



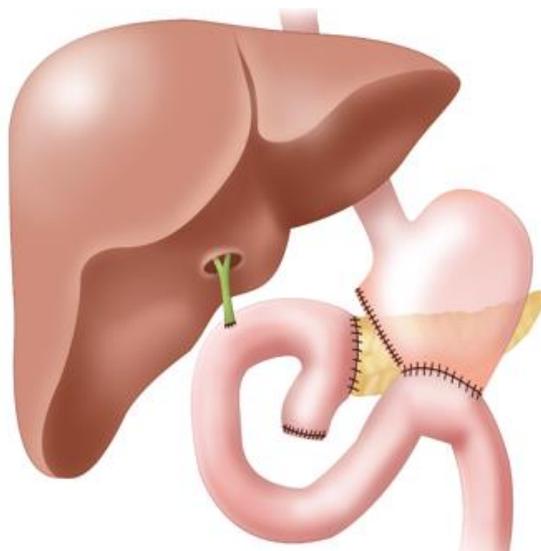
Fonte: Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research

Quanto à ressecabilidade, os tumores podem ser classificados em ressecáveis, *borderline* ressecáveis ou localmente avançados. Os *borderline* ressecáveis ou limítrofes para ressecção, por estarem muito próximos ou terem pequeno contato com veias (*borderline* venoso) ou artérias (*borderline* arterial) próximas ao pâncreas, são ressecáveis, mas com grande possibilidade de tumor residual nas margens; os localmente avançados invadem grandes artérias ou veias, impossibilitando a ressecção (ANSARI, 2016; KANG, 2021). Como a terapia neoadjuvante pode reduzir o volume tumoral e a extensão da doença, uma lesão inicialmente *borderline* pode tornar-se ressecável, com margens negativas após o tratamento neoadjuvante. No momento do diagnóstico, aproximadamente 10% a 15% dos pacientes têm doença

ressecável, é localmente avançada em 30% a 35% e existem metástases à distância em 50% dos casos (PARK, 2021).

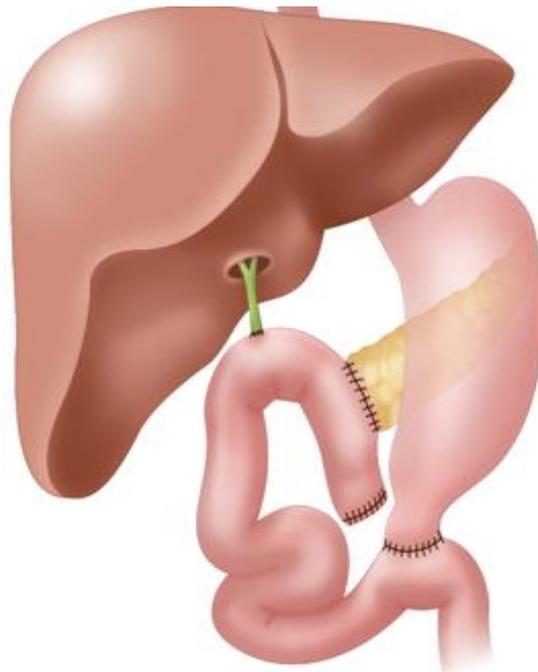
A ressecção pancreática pode ser utilizada para tratamento do câncer pancreático e periampular, além de neoplasias pancreáticas benignas e pré-cancerosas. Existem vários procedimentos que serão escolhidos de acordo com as características da lesão e do paciente: duodenopancreatectomia sem ou com preservação pilórica (Figuras 5 e 6), pancreatectomia distal com ou sem esplenectomia (Figura 7), pancreatectomia com preservação duodenal (Figura 8), pancreatectomia central (Figura 9), enucleação (Figura 10), pancreatectomia total (Figura 11), pancreatectomia total complementar eletiva (recidiva no pâncreas remanescente), pancreatectomia total complementar urgente (pancreatite aguda grave no pâncreas remanescente).

Figura 5 - Duodenopancreatectomia padrão sem preservação pilórica (Operação de Whipple)



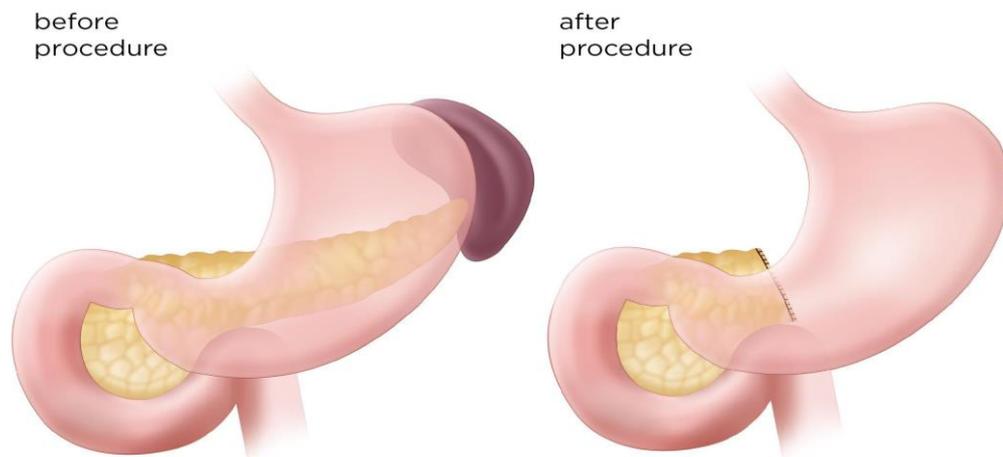
Fonte: Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research

Figura 6 – Duodenopancreatectomia com preservação pilórica



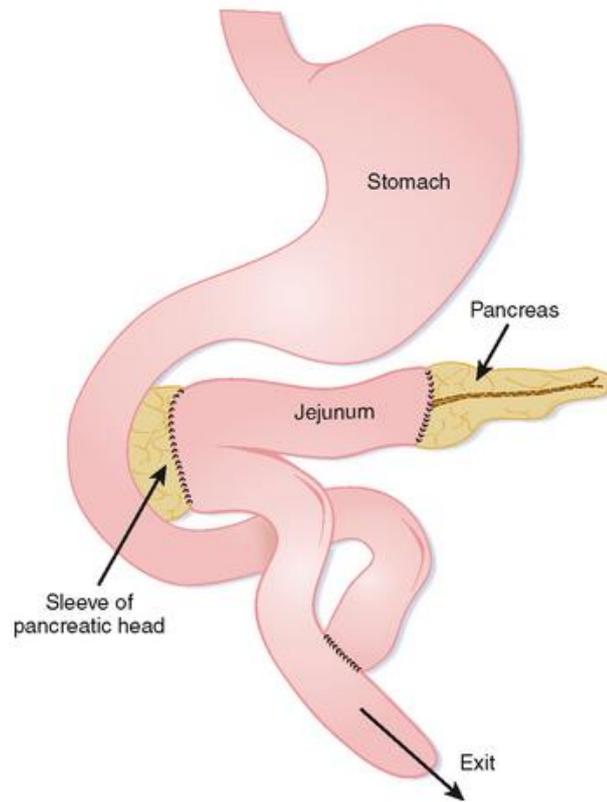
Fonte: Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research

Figura 7 - O pré (before procedure) e pós-operatório (after procedure) da pancreatectomia distal.



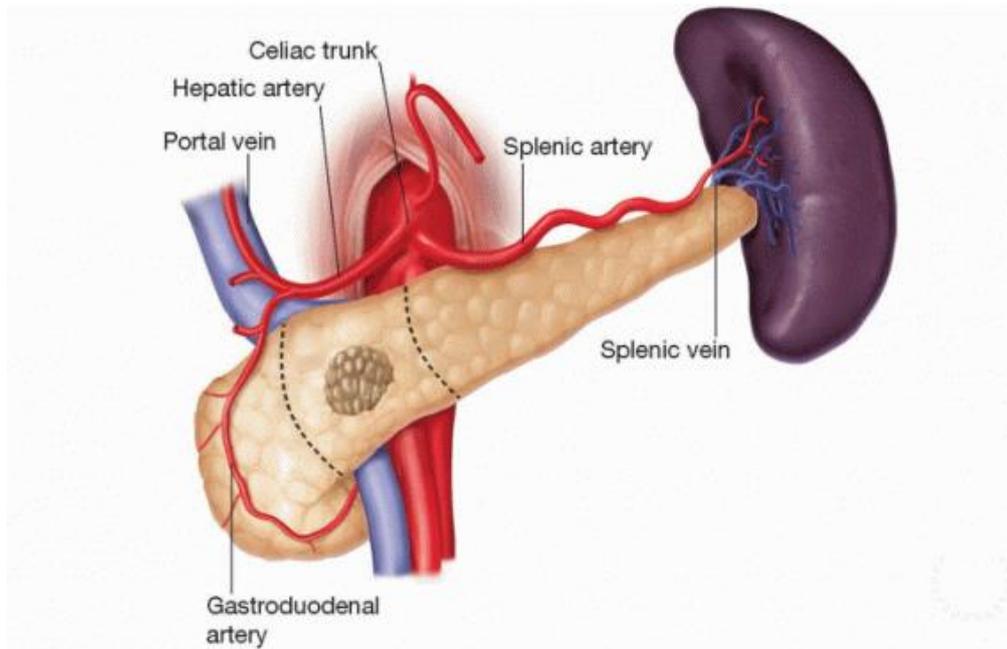
Fonte: Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research

Figura 8 - Pancreatectomia com preservação duodenal (Procedimento de Beger)



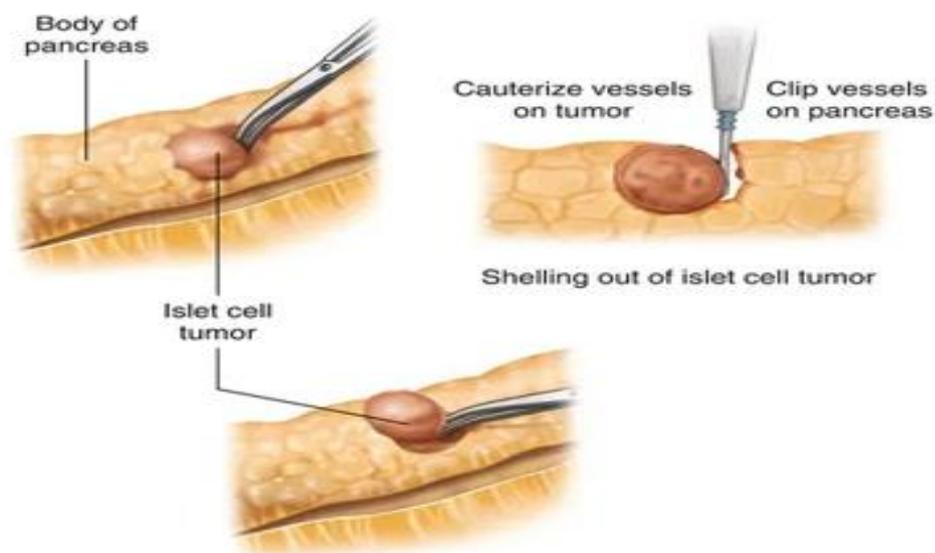
Fonte: Leyendecker, John R, 2016

Figura 9 - Pancreatectomia Central



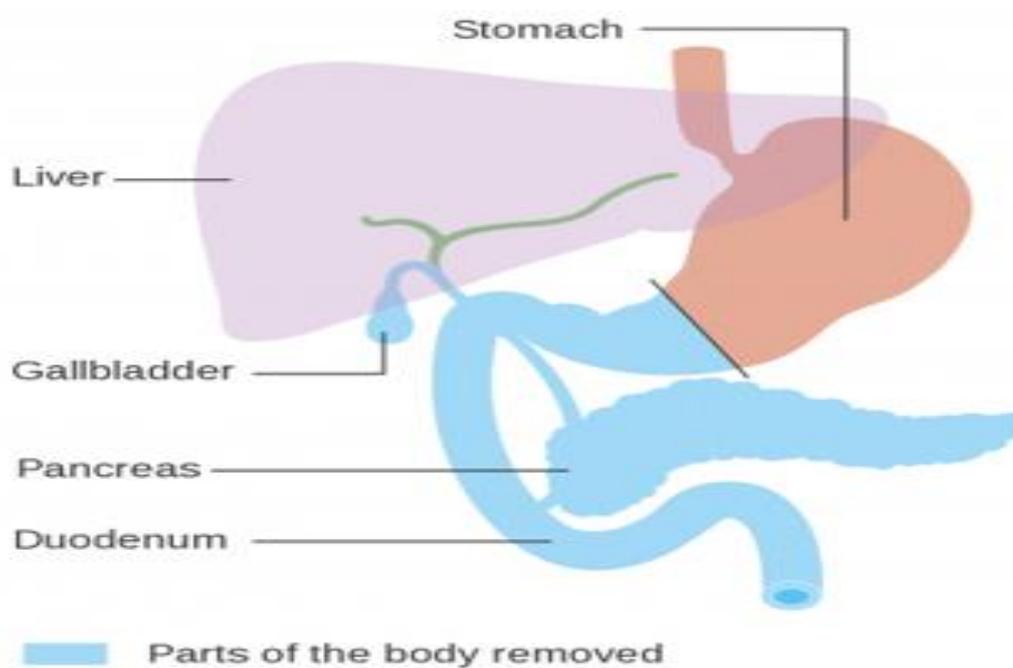
Fonte: Tel Aviv Medical Clinic

Figura 10 - Enucleação de tumor pancreático.



Fonte: OncoHEMAKey, 2017

Figura 11 - Estruturas ressecadas na pancreatectomia total.



Fonte: Tel Aviv Medical Clinic

Geralmente, para os tumores localizados na cabeça e no processo uncinado do pâncreas indica-se a duodenopancreatectomia e para os tumores localizados no pescoço (sem envolvimento do ducto biliar), corpo e cauda do pâncreas indica-se pancreatectomia distal (PARK, 2021).

A ressecção da cabeça do pâncreas é considerada uma das operações do trato gastrointestinal tecnicamente mais difíceis, devido à proximidade do pâncreas com estruturas importantes. A técnica mais empregada para tratamento do ACDP é a duodenopancreatectomia (DP) ou operação de Whipple. Ela foi desenvolvida em 1912 por Kausch e aperfeiçoada em 1935 por Whipple. Consiste na remoção em bloco da cabeça do pâncreas, duodeno, ducto biliar comum, vesícula biliar e porção distal do estômago, além da cadeia de linfonodos adjacentes. Segue-se a reconstrução do trânsito gastrointestinal através de três anastomoses: pâncreas com jejuno ou estômago, hepático comum com o jejuno e estômago com o jejuno (ROBATEL, 2022). O procedimento tem sido ampliado quando indicado, permitindo a remoção de tumores antes considerados irressecáveis, através de ressecções e reconstruções vasculares (GHANEH, 2019; ACHER, 2018).

A linfadenectomia é importante para estadiamento da doença e porque se associa com melhora da sobrevida (TOL, 2014). Indica-se, rotineiramente, uma linfadenectomia padrão (KUROKI, 2022; NICE Guideline, 2018). A linfadenectomia estendida, incluindo linfonodos em torno da artéria mesentérica superior, tronco celíaco, artéria esplênica e gástrica esquerda pode ser necessária para controle local da lesão, mas não é recomendada de rotina porque não proporciona benefícios e pode aumentar a morbidade (TOL, 2014). Diarreia de difícil controle é a complicação mais frequente e decorre de lesão do plexo nervoso em torno destes vasos. Analisando 200 pacientes consecutivos submetidos a DP encontrou-se diarreia refratária em 78 (39,0%), sendo que 73 pacientes (93,6%) tiveram dissecção em torno da artéria mesentérica superior e tronco celíaco; foi controlada com opioide e reduziu a recidiva local (KUROKI, 2022).

Em 1944, uma nova técnica foi criada por Watson e popularizada em 1980 por Traverso e Longmire, a duodenopancreatectomia com preservação pilórica (DPPP), também denominada operação de Whipple com preservação pilórica. Evita-se a ressecção do estômago distal e piloro, permitindo uma digestão mais fisiológica. Estudos iniciais analisados em meta-análise publicada em 2008, envolvendo 2822 pacientes, demonstrou que, comparando DP com DPPP, além de um tempo operatório menor, possibilitava melhor aporte nutricional em longo prazo, menor incidência de úlcera jejunal e de síndrome de *dumping* (IGBAL, 2008). Estudos

posteriores mostraram resultados diferentes. Um deles, analisando pacientes com tumor de papila, não encontrou diferença estatisticamente significativa em relação à duração da operação, incidência de hemorragia intraoperatória, tempo de sobrevivência e incidência de algumas complicações pós-operatórias, como fístula pancreática e esvaziamento gástrico retardado. Com relação à qualidade de vida, demonstrou-se uma única vantagem – a perda de apetite no pós-operatório imediato foi menor naqueles que realizaram a DPPP (ZHAO, 2018).

Um grande estudo publicado em 2022, analisou 5080 pacientes submetidos a DP para tratamento de várias doenças, em hospitais da Alemanha. O esvaziamento gástrico retardado esteve presente em 1045 pacientes (20,6%); não houve diferença se havia ou não preservação pilórica; mas, associou-se com idade avançada, duração do procedimento, anastomose do pâncreas com o estômago e complicações pós-operatórias, principalmente fístula pancreática e vazamento biliar. Consideraram a DPPP o procedimento de escolha devido menor tempo de operação, menos sangramento e mesmo índice de complicações; por isso foi realizada em 70,4% dos pacientes (FAHLBUSCH, 2022).

Apesar destes resultados discordantes, o NICE Guideline 2018 e a revisão recente publicada por NIEßEN e HACKERT consideram ideal a DPPP, desde que seja tecnicamente possível. Em publicação do International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) concluiu-se que nenhuma técnica específica de reconstrução do trato gastrointestinal após DP tem vantagens definitivas do ponto de vista nutricional (GIANOTTI, 2018).

A pancreatectomia total consiste na remoção de todas as estruturas ressecadas na DP, acrescido do restante do pâncreas e do baço. No adenocarcinoma ductal, ela está indicada nos tumores muito grandes, remoção com margem positiva e tumores na parte central ou múltiplos em todo o órgão (PAIK, 2021). Há poucas décadas sua realização era quase proibitiva devido à alta mortalidade, elevada taxa de complicações pós-operatórias e difícil controle metabólico em longo prazo. A evolução pós-operatória tardia tem melhorado, principalmente através do controle da insuficiência pancreática exócrina e do diabetes. Comparando-se 5840 pacientes com pancreatectomia parcial e 807 com pancreatectomia total, operados entre 1998 e

2006, encontrou-se mortalidade, readmissões e sobrevida em longo prazo semelhantes; a total teve mais margens livres de doença e menos terapia adjuvante (PASSERI, 2019). Publicação recente sugeriu que a pancreatectomia total estaria indicada nos pacientes com risco elevado de fístulas pancreáticas (HEMPEL, 2021). Obviamente, os pacientes com pancreatectomia total necessitam de insulina e enzimas pancreáticas por toda a vida (ROBATEL, 2022).

Devido aos elevados riscos relacionados à ressecção para tratamento do ACDP e à baixa sobrevida global de 5 anos, percebeu-se a necessidade de evoluir as técnicas cirúrgicas. Ao longo das últimas décadas, houve o desenvolvimento e aperfeiçoamento das operações minimamente invasivas, incluindo a videolaparoscopia e a cirurgia robótica (ACHER, 2018).

Revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente analisou 44 artigos, envolvendo 56.440 pacientes submetidos a DP, sendo 48.382 (85,7%) por acesso laparotômico, 5.570 (9,8%) por videolaparoscopia e 2.488 (4,5%) acesso robótico. Comparando com a laparotomia, os dois acessos minimamente invasivos reduziram o tempo de hospitalização, perda de sangue no intraoperatório, complicações gerais, infecciosas e pulmonares, sangramento e readmissões. Não houve diferença entre os três acessos em relação às fístulas digestivas, complicações graves, mortalidade, linfonodos retirados e ressecção R0 (AIOLFI, 2021).

Considerando que, comparando os diferentes acessos, existe pequena diferença na evolução em curto prazo e ainda não existem resultados em longo prazo, mas a curva de aprendizado é mais demorada, as técnicas minimamente invasivas não devem ser recomendadas como rotina (NIEßEN, 2022). Este acesso é bem aceito para operações na cauda do pâncreas, mas as ressecções laparoscópicas e robóticas envolvendo lesões na cabeça do pâncreas devem ficar limitadas a centros especializados, com grande volume de operações e cirurgiões devidamente treinados (ACHER, 2018).

Revisões recentes mostram que a DP tem alta morbidade, geralmente superior a 30% (LWIN, 2018), chegando a 45% (ROBATEL, 2022). Uma meta-análise publicada em 2022, analisou 63.229 pacientes operados em um período de 10 anos. A mortalidade em 30 dias, complicações gerais, complicações graves e fístulas pancreáticas

cl clinicamente relevantes foi de 1,7%, 54,7%, 25,5% e 14,3%, respectivamente; o tempo médio de internação foi 14,8 dias (KOKKINAKIS, 2022).

As complicações precoces das ressecções pancreáticas decorrem, predominantemente, da ação direta de eventos que ocorrem no intraoperatório, incluindo as dissecações extensas e anastomoses múltiplas. Surge vazamento ou fístula pancreática ou biliar, sangramento e retardo do esvaziamento gástrico que podem complicar-se com sepse e pseudoaneurismas (LWIN, 2018). Entre as complicações tardias destacam-se: insuficiência pancreática exócrina e endócrina, úlceras marginais e síndrome da alça aferente (KANG, 2021). Apesar do elevado número e gravidade destas complicações, ocorre diminuição progressiva da falha de resgate, repercutindo em diminuição da mortalidade. Acredita-se que parte deste sucesso resulta da abordagem através de radiologia intervencionista, reduzindo o número de grandes reintervenções (NIEßEN, 2022).

A quimioterapia tem papel importante no tratamento do ACDP, podendo ser utilizada no pré-operatório (neoadjuvante) e/ou no pós-operatório (adjuvante), e nos tumores irressecáveis e metastáticos. O esquema mais indicado é o FOLFIRINOX (fluoruracil, leucovorin, irinotecano e oxaplatina) (NIEßEN, 2022). Para neoadjuvância indica-se quimioterapia por 12 a 16 semanas; para adjuvância, inicia-se após recuperação total da operação e mantém-se por 6 meses (NIEßEN, 2022).

A indicação de quimioterapia varia de acordo com os dois *guidelines* mais utilizados (VREELAND, 2018). Os critérios anatômicos são os mais empregados e descritos no National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, como descrito a seguir.

Câncer ressecável: tratamento cirúrgico, seguido de quimioterapia.

Borderline ressecável: quimioterapia ou radioquimioterapia e reavaliação da ressecabilidade; se não houver progressão da doença e a capacidade funcional for compatível, operar.

Localmente avançado: quimioterapia ou radioquimioterapia como terapia primária; se houver resposta adequada, reavaliar a ressecabilidade.

Metastático (inclui linfonodos não regionais): quimioterapia paliativa.

Outra forma de abordagem considera o Clinical practice guidelines (CPG) da American Society of Clinical Oncology (ASCO), identificado como ASCO CGP (KHORANA AA et al, 2016) que se baseia em:

Critérios anatômicos (sem contato com artérias e veias) + **critérios clínicos** (CA 19-9 sugestivo de doença potencialmente curável, sem evidências de doença disseminada, capacidade funcional e perfil de comorbidades compatível com operação de grande porte): ressecção primária ou terapia pré-operatória.

Critérios anatômicos (algum contato com artérias ou veias) + **critérios clínicos** (aspectos radiográficos suspeitos ou CA 19-9 em nível sugestivo de doença disseminada, capacidade funcional marginal ou perfil de comorbidades não apropriados, mas potencialmente reversíveis): terapia pré-operatória.

Doença metastática distante: terapia paliativa.

Existem alguns argumentos para aumentar a indicação de quimioterapia neoadjuvante. Em ótimo artigo de revisão, os autores comentam que estudos histológicos, utilizando protocolos rigorosos, têm encontrado células malignas, em pelo menos uma margem, em 90% das DP; 90% das recidivas precoces, ocorrendo em até 6 meses após a operação, resultam de metástases à distância, mesmo quando a terapia loco-regional é otimizada. Concluíram que muitas ressecções em tumores aparentemente localizados, não eram R0 e que o ACDP é uma doença sistêmica, com micrometástases que se desenvolvem rapidamente em decorrência da imunossupressão que se segue às grandes operações. Para estes autores, a quimioterapia pré-operatória “esteriliza” as margens tumorais e os linfonodos peritumorais, pode erradicar metástases ocultas, possibilita que o paciente faça todo o tratamento no pré-operatório, dá tempo para controle de comorbidades e aumenta o número de pacientes elegíveis para terapia sistêmica (VREELAND, 2018).

Vários estudos têm mostrado que 30% a 50% dos pacientes com ressecção pancreática não têm condições para quimioterapia adjuvante devido à deterioração clínica ou atraso no encaminhamento devido complicações pós-operatórias. Em análise retrospectiva de 203 pacientes operados no MD Anderson Cancer Center, 38% não receberam quimioterapia adjuvante e destes, apenas 40% receberam todo o tratamento adjuvante proposto (LABORI, 2016).

Em publicação específica sobre terapia neoadjuvante no ACDP, os autores mostraram que ela é mais tolerada do que a adjuvante, pode associar-se com melhora nutricional e diminuir complicações pós-operatórias. Surgindo complicações, os pacientes que receberam quimioterapia pré-operatória tiveram sobrevida semelhante à dos doentes não complicados (HEINRICH, 2017).

Em resumo, embora haja indicação para ressecção primária em pacientes selecionados, a quimioterapia pré-operatória faz sentido para a maioria dos pacientes (VREELAND, 2018). De acordo com os critérios da ASCO CGP, não se indica cirurgia *upfront* em tumores ressecáveis se tiver algum critério desfavorável: > 3,0 cm, alto risco de margem positiva, N⁺ no estadiamento e CA 19-9 > 37 U/ml. Mas, para realização da neoadjuvância há necessidade de confirmação anatomopatológica do câncer e, nos pacientes com icterícia, drenar a via biliar, preferencialmente por endoscopia (PARK, 2021).

Apesar de mais controverso do que a quimioterapia, alguns autores têm sugerido associação com radioterapia neoadjuvante, pois aumenta o número de ressecções R0 e de linfonodos regionais negativos. A suposição de aumento de algumas complicações pós-operatórias, como maior incidência de fístulas digestivas, não tem sido comprovada (VREELAND, 2018).

A maioria dos pacientes chega ao cirurgião com tumores irressecáveis ou inoperáveis. Mesmo para estes enfermos, quimioterapia e radioterapia podem melhorar o prognóstico, como descrito acima. É indispensável associar medidas clínicas para aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida; os mais comuns são: náuseas, constipação, perda de peso, diarreia, anorexia, dor abdominal e dorsal (MOFFAT, 2019). Alguns procedimentos podem ser úteis e têm como objetivo, principalmente, aliviar obstrução biliar e duodenal. Podem ser feitos através de cirurgia convencional ou minimamente invasiva, radiologia intervencionista ou endoscopia, incluindo anastomoses digestivas (biliodigestiva, gastroenteroanastomose), colocação de *stents* biliares ou duodenais e bloqueio do plexo celíaco para alívio da dor (ROBATEL, 2022).

4.4 Consequências das ressecções pancreáticas

As ressecções pancreáticas, em especial as duodenopancreatectomias (DP), são operações complexas, com número elevado de complicações, mesmo quando realizadas por cirurgiões competentes, em centros especializados. Os pacientes são predominantemente idosos, muitas vezes com comorbidades e repercussões da doença básica: desnutrição, icterícia obstrutiva, insuficiência pancreática exócrina, diabetes *mellitus* ou resistência insulínica, o que agrava o risco cirúrgico. Algumas complicações surgem precocemente: sangramento intra-abdominal, retardo do esvaziamento gástrico, fístulas digestivas, coleções intra-abdominais e complicações pulmonares; podem ter repercussões sérias, incluindo sepse e falência de órgãos. Elas agravam o estado nutricional e a perda de massa muscular, determinando repercussão funcional importante, com recuperação lenta e interferência na qualidade de vida (KARIM, 2018). Conduas preventivas e terapêuticas em relação a estas complicações estão bem definidas na literatura; a redução progressiva de mortalidade, apesar do número elevado e da gravidade das complicações, demonstra a eficácia destas medidas.

Tão importantes quanto as anteriores, mas pouco conhecidas e apenas recentemente valorizadas na literatura especializada, são as complicações tardias decorrentes de alterações anatômicas e funcionais desencadeadas por estas operações. Foram desconhecidas até recentemente porque a evolução pós-operatória tardia confundeu-se com a da própria doença (o câncer pancreático) que tende a apresentar um prognóstico ruim e sobrevida curta. Análises recentes da evolução tardia após ressecções pancreáticas para tratamento de doenças benignas ou pré-neoplásicas, têm cooperado para o entendimento da verdadeira evolução pós-operatória, independente de possível interferência da recidiva ou progressão tumoral (BERGER, 2020).

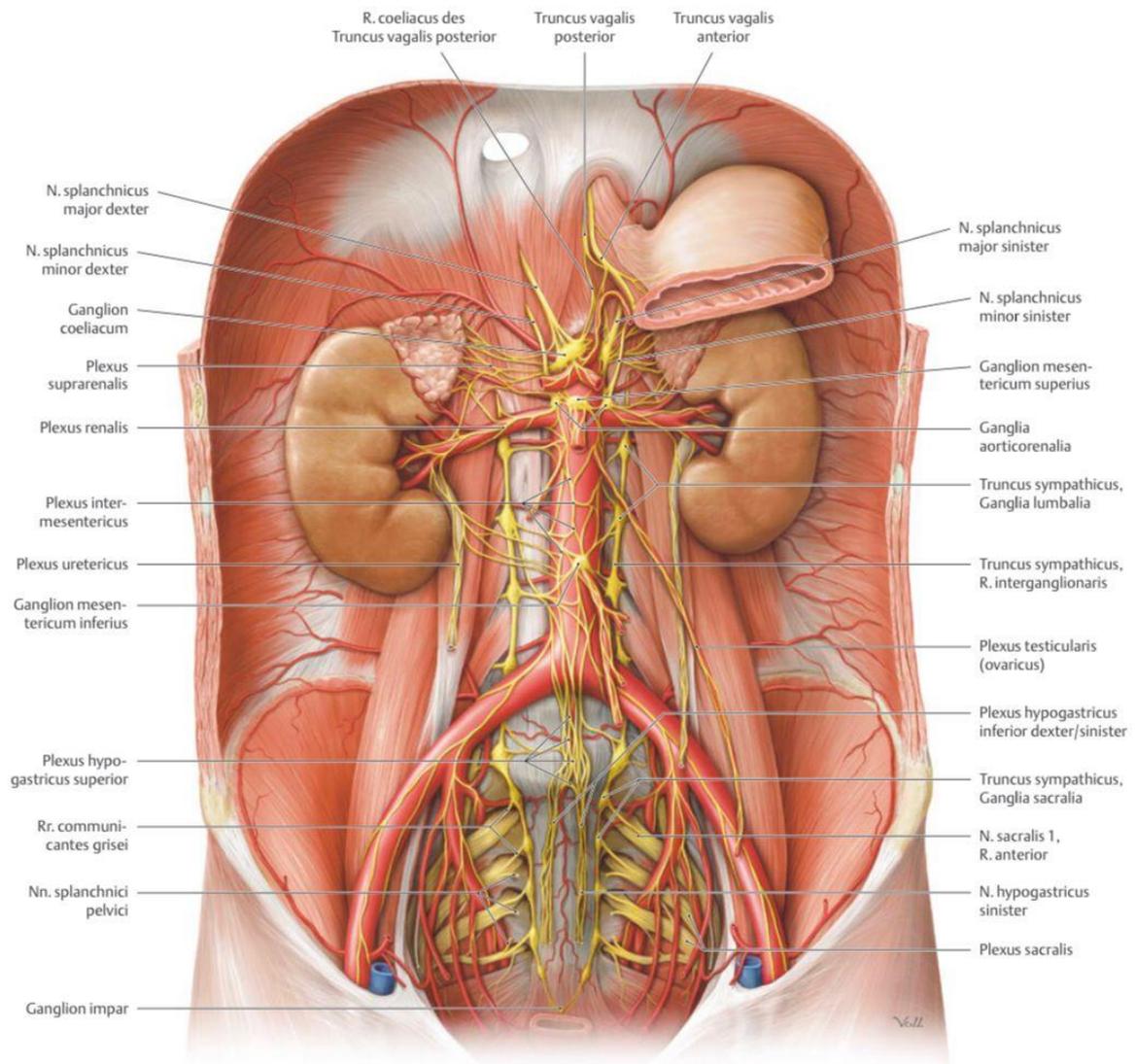
As repercussões das ressecções pancreáticas têm origem variada e dependem da operação realizada, incluindo: remoção do pâncreas, remoção do duodeno e/ou estômago, exclusão de segmentos do tubo digestivo, lesão do simpático e das células intersticiais de Cajal devido à dissecação em torno da artéria mesentérica superior (PETZEL, 2017).

Em relação à ressecção do pâncreas, a repercussão depende da extensão, local (cabeça, cauda, total) e condições do pâncreas remanescente. Os ácinos distribuem-se por todo o órgão e representam 98% do tecido pancreático; as ilhotas correspondem a 2% da massa glandular e predominam em sua cauda. Na DP remove-se cerca de 40% da massa pancreática, com interferência pequena tanto na função exócrina quanto na endócrina (BERGER, 2020). A remoção das ilhotas implica na redução das células beta (produzem insulina) e de outras: alfa (glucagon), delta (somatostatina) e PP (polipeptídeo pancreático). A evolução tardia de pacientes submetidos a DP com anastomose pancreaticogástrica mostrou atrofia do pâncreas, dilatação do ducto pancreático e insuficiência pancreática; a atrofia progredia ao longo do tempo e no final todos os enfermos tinham redução da elastase-1 fecal (LEMAIRE, 2000).

A remoção de parte do estômago implica na redução de células parietais que produzem ácido clorídrico e fator intrínseco, e das células G, encontradas no antro, que produzem gastrina. O fator intrínseco é indispensável para absorção da vitamina B12 e o quimo ácido, juntamente com gorduras e proteínas, estimula as células enteroendócrinas do duodeno e jejuno proximal a liberar vários hormônios (DUDEJA, 2019).

Na linfadenectomia estendida, utilizada para ampliar a margem oncológica nas DP, dissecam-se o plexo nervoso em torno da artéria mesentérica superior, resultando em inibição do simpático e das células intersticiais de Cajal (Figura 12). Estas células fazem parte do sistema nervoso autônomo; são consideradas marcapasso do trato gastrointestinal porque transmitem informações dos neurônios entéricos para as células da musculatura lisa intestinal. Como consequência, acelera-se o trânsito intestinal, muitas vezes com diarreia intensa, de difícil controle, que contribui para a má nutrição (GILLILAND, 2017).

Figura 12 - Gânglios e plexos nervosos do abdome.



Fonte: Prometheus, 2005.

Destaca-se, tradicionalmente, que a remoção do duodeno e jejuno proximal tem repercussões metabólicas porque é local preferencial para absorção de algumas vitaminas, principalmente as lipossolúveis, e de alguns minerais, em especial ferro e cálcio. Tem sido demonstrado, recentemente, um papel ainda mais relevante – o duodeno é um centro metabólico e de sinalização. A passagem de alimentos estimula células enteroendócrinas que regulam a liberação de vários hormônios, entre eles: motilina, colecistocinina, secretina, gastrina e polipeptídeo pancreático (KANG, 2015). Estes hormônios coordenam a função pancreática exócrina e endócrina (BEGER, 2020) e influenciam na motilidade gastrointestinal (PETZEL, 2017). A redução da motilina interfere no complexo motor migratório gastroduodenal, retardando esvaziamento gástrico (KANG, 2015).

Estudos realizados pelo grupo de Beger, na Alemanha, têm mostrado que a remoção do duodeno é mais deletéria do que a remoção do pâncreas (BEGER, 2020). Eles utilizam uma pancreatectomia sem duodenectomia para tratamento cirúrgico de doenças pancreáticas não malignas (Figura 8). A duodenectomia rompe a coordenação do complexo motor migratório gastrointestinal e a coordenação entre motilidade digestiva e secreção pancreática, abole a variação cíclica de hormônios gastrointestinais e proporciona assincronia dos componentes que atuam na digestão (KANG, 2015; PETZEL, 2017). Todo o desarranjo metabólico gerado pela duodenectomia afeta o estado nutricional e a qualidade de vida dos pacientes em que a expectativa de vida não é limitada por tumores malignos (BEGER, 2020).

Estes distúrbios decorrentes das operações utilizadas para tratamento do câncer pancreático, atuando de forma isolada ou associada, interferem na digestão/absorção, alteram a motilidade gastrointestinal e desencadeiam distúrbios metabólicos, todos cooperando para o aparecimento ou agravamento de desnutrição (PETZEL, 2017).

Os distúrbios da motilidade podem relacionar-se com várias complicações pós-operatórias: gastroparesia (geralmente descrita como esvaziamento gástrico retardado), síndrome de *dumping*, aceleração do trânsito intestinal e diarreia. O atraso no esvaziamento gástrico tende a recuperar-se rapidamente, mas pode necessitar jejum prolongado e exigir terapia nutricional. As demais têm efeito mais prolongado (PETZEL, 2017).

As alterações anatômicas e fisiológicas resultantes destas operações podem induzir ou agravar a insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina. Parece que a perda das células neuroendócrinas localizadas no duodeno e jejuno proximal é a principal explicação para o aparecimento destes distúrbios no pós-operatório (BEGER, 2020).

A insuficiência pancreática exócrina é o principal motivo desta revisão e será discutida a seguir.

A insuficiência pancreática endócrina é frequente nestes pacientes; diabetes *mellitus* de longa duração (> 20 anos) é fator de risco para adenocarcinoma ductal pancreático.

No momento do diagnóstico 50% dos enfermos têm diabetes *mellitus* ou resistência insulínica aumentada (GILLILAND, 2017). Um tipo específico - diabetes *mellitus* pancreatogênico ou Tipo 3C - pode surgir nos dois a três anos que precedem o diagnóstico do câncer pancreático ou no pós-operatório (YOON, 2021).

Este tipo de diabetes é secundário a uma doença pancreática, ocorre na ausência de anticorpos e a sensibilidade à insulina é normal ou aumentada (PETZEL, 2017). O tratamento é complexo porque está geralmente associado à insuficiência pancreática exócrina e existe redução paralela de glucagon. Apesar de raramente complicar-se com cetoacidose, o controle da glicemia é muito difícil e os episódios de hipoglicemia são frequentes (GALVÃO-ALVES, 2017).

A prevalência de diabetes *mellitus* no pós-operatório varia com a doença básica, operação realizada e presença da doença no pré-operatório. A doença tende a agravar-se no pós-operatório, necessitando mais medicação ou transição para insulina. Comparando a evolução de pacientes submetidos a DP e pancreatectomia distal (PD), o risco de desenvolver diabetes no pós-operatório é maior na DP; porém, se o paciente tem diabetes no pré-operatório, o agravamento é maior na PD (BURKHART, 2015). A função endócrina deve ser monitorada frequentemente, em pacientes com ou sem diagnóstico de diabetes, principalmente no primeiro ano após o tratamento cirúrgico (GILLILAND, 2017).

As consequências nutricionais e metabólicas das ressecções pancreáticas são muito importantes e frequentes. Têm origem multifatorial: ingestão inadequada, redução da área absorptiva, alteração da fisiologia e assincronia do trato gastrointestinal, diminuição do fator intrínseco e pH do quimo (GILLILAND, 2017). Alguns distúrbios podem surgir tardiamente, como a deficiência de micronutrientes; doença hepática não alcoólica e osteoporose merecem destaque.

Em um estudo identificou-se doença hepática não alcoólica em 46,2%, em até um ano, após realização de DP; associa-se com desnutrição e intolerância à quimioterapia (gencitabina) (OKABE, 2020). Não se relaciona com obesidade, hiperlipidemia e resistência insulínica, como ocorre com a doença hepática gordurosa

não alcoólica. Parece que a desnutrição, resultante principalmente da insuficiência pancreática exócrina, é o principal fator desencadeante (KANG, 2015).

Os pacientes com sobrevivência prolongada após DP têm risco aumentado de osteoporose porque o duodeno é o local mais eficiente para absorção de cálcio e pelo uso frequente de medicamentos que inibem a secreção ácida no estômago e interferem na solubilidade dos sais de cálcio (carbonato e fosfato). Apesar de poucos estudos, sugere-se monitorar a densidade mineral óssea e adotar estratégias para prevenção ou tratamento nos casos indicados (PETZEL, 2017).

É importante destacar que muitas dessas complicações estão associadas a condições prévias à operação, principalmente a desnutrição. É, portanto, importante avaliar o estado nutricional desde o primeiro contato com o paciente. Um bom parâmetro para triagem é o índice nutricional prognóstico (Prognostic Nutrition Index), calculado a partir da fórmula: $INP = 10 \times \text{valor da albumina sérica (g/dl)} + 0,005 \times \text{contagem total de linfócitos no sangue periférico (por mm}^3\text{)}$. Valores inferiores a 45 são preditores de complicações pós-operatórias. Além deste índice, a hipoalbuminemia isolada, definida como níveis séricos inferiores a 2,1 mg/dl, identifica pacientes de risco. Cuidados nutricionais individualizados podem cooperar para melhorar o prognóstico (GILLILAND, 2017).

4.5 Insuficiência pancreática exócrina

Insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma condição caracterizada por má digestão dos alimentos decorrente de secreção reduzida ou inapropriada de suco pancreático, que pode ser causada por alterações no estímulo, produção, transporte ou assincronia de interação com os nutrientes e outras secreções digestivas (quimo, bile) em nível duodenal (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020, CAPURSO, 2019).

A etiologia da IPE é variada; predomina a pancreatite crônica nos adultos e a fibrose cística nas crianças; apenas recentemente tem sido valorizada no paciente com câncer pancreático. Não se pensava nela porque os sinais e sintomas confundem-se com os da própria doença no pré-operatório e com os decorrentes das complicações e recidiva do câncer no pós-operatório. Com a valorização do preparo pré-operatório,

redução da mortalidade operatória e aumento da sobrevida, principalmente nos centros especializados, passou-se a reconhecer a importância de identificar e tratar a IPE no perioperatório destes pacientes (PETZEL, 2017; DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020; POWELL-BRETT, 2021).

Grande parte da literatura, nacional e internacional, analisa o diagnóstico e a conduta na IPE relacionados à pancreatite crônica. É importante estudá-los, para adaptá-los aos pacientes com câncer pancreático, motivo principal desta revisão. O diagnóstico é baseado em sinais e sintomas de má digestão/má absorção, indicadores de desnutrição e resultados de testes de função pancreática. Como os sinais e sintomas são inespecíficos e os testes ou muito complexos ou de pouca acurácia, é fundamental identificar os pacientes com fatores de risco para IPE e considerar a evolução do estado nutricional (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020; PERBTANI, 2019).

O pâncreas tem grande reserva funcional; a má absorção de gorduras e proteínas torna-se aparente quando pelo menos 90% da função é perdida (GALVÃO-ALVES, 2017). Manifesta-se por sinais e sintomas gastrointestinais inespecíficos e outros que refletem a má nutrição, incluindo esteatorreia, perda de peso, dor e distensão abdominal, deficiência de vitaminas e minerais, e doença metabólica óssea (PERBTANI, 2019). No câncer pancreático o quadro é mais grave e evolui rapidamente, pois associa-se com as repercussões da própria doença, incluindo inflamação sistêmica, hipermetabolismo, caquexia e sarcopenia.

Embora ocorra má digestão dos três macronutrientes, a má absorção de gorduras é mais precoce e proporciona maior impacto clínico. Isto ocorre porque a lipase é mais sensível à inativação do que protease e amilase, e existem mecanismos alternativos para digestão de proteínas e carboidratos. Resulta em deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), além de cálcio, magnésio, zinco, ácido fólico e tiamina. Em longo prazo, têm risco aumentado de osteopenia e osteoporose (PERBTANI, 2019).

Os sinais e sintomas associados à má absorção são: fezes em grande volume, claras (amareladas ou cor de barro), que flutuam na água, têm aparência oleosa e odor desagradável; distensão abdominal, cólicas ou gases, urgência e/ou fezes frequentes. Estas manifestações podem ser reduzidas nos casos mais leves ou mascaradas

quando o paciente alimenta pouco e/ou evita a ingestão de gordura. O quadro clínico pode ser alterado quando se associam medicamentos que reduzem o trânsito intestinal, procinéticos e antibióticos (PHILLIPS, 2018; POWELL-BRETT, 2021).

A manifestação mais característica da IPE é a esteatorreia, definida por um conteúdo de gordura fecal superior a 7 g/dia, associado a sintomas de dor abdominal, flatulência e perda de peso (SINGH, 2017). Ela pode desencadear perda de cálcio e magnésio, devido à precipitação destes minerais com ácidos graxos, formando sabões complexos, pobremente absorvidos no trato digestivo; nos casos de diarreia intensa pode ocorrer perda de sódio e potássio. Além da IPE, a esteatorreia pode ser desencadeada por obstrução das vias biliares, trânsito intestinal acelerado e síndrome de *dumping* (PETZEL, 2017).

As manifestações clínicas em pacientes com pancreatite crônica, investigados no Grupo de Pâncreas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram: dor abdominal: 92,2%; emagrecimento: 91,5%, esteatorreia: 33,9%, diabetes: 46,2%, icterícia: 24,6%, pseudocisto: 35,9%, derrames cavitários: 13,3%, hemorragia digestiva: 2,3% (GUARITA, 2017). A esteatorreia é manifestação tardia, surgindo muito tempo depois da desnutrição (GALVÃO- ALVES, 2017). Um estudo recente mostrou que a presença de gordura nas fezes após as alimentações é altamente preditora de esteatorreia e sua presença combinada com perda de peso superior a 10% é sugestiva de IPE (PEZZILLI, 2020).

Desnutrição é a principal consequência da IPE; decorre, principalmente, da má absorção de nutrientes e efeitos catabólicos da doença pancreática. Quando existe icterícia obstrutiva associada, há agravamento da desnutrição, pois ela interfere na digestão de gorduras e no metabolismo hepático de macronutrientes. Nos casos de câncer, o desenvolvimento da desnutrição é rápido, com mais anorexia, inflamação e catabolismo, perda de peso e redução de massa muscular, agravando o prognóstico e piorando a qualidade de vida (DOMINGUEZ-MUÑOZ, 2019; PHILLIPS, 2021). A sarcopenia, habitualmente presente nestes doentes, não é identificada pelos métodos antropométricos convencionais, impondo-se uma avaliação nutricional sistematizada (GUARITA, 2017).

Além da avaliação clínica e laboratorial da IPE, existem os testes de função pancreática, classificados como diretos e indiretos. Nos testes diretos quantifica-se o suco duodenal após um estímulo com secretina para avaliar o bicarbonato ou com colecistocinina para avaliar as enzimas pancreáticas. Os indiretos medem metabólitos derivados da ação enzimática. Os diretos têm alta sensibilidade e especificidade, mas são caros, trabalhosos e pouco disponíveis. Os indiretos têm baixa sensibilidade para os estágios iniciais da doença, mas são baratos e fáceis de utilizar (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020).

Os diretos podem ser classificados em testes da secretina-colecistocinina e exames de imagem. Nos primeiros, coleta-se o suco duodenal através de cateteres de duplo lúmen, posicionados por fluoroscopia, ou endoscopia; ele será analisado após estímulo com secretina ou colecistocinina. Os exames de imagem mais indicados são: pancreatografia com ressonância magnética e colangiopancreatografia com ressonância magnética; nos dois utiliza-se estímulo com secretina.

Entre os testes indiretos incluem-se os orais (metabólitos resultantes da ação de enzimas pancreáticas em substratos ingeridos em refeição teste, medidos nas fezes ou respiração) e fecais (quantificação de gordura, quimiotripsina ou elastase-1 fecal). A pesquisa qualitativa de gordura fecal (Sudam III) não é útil devido à sua baixa sensibilidade.

O teste padrão ouro para diagnóstico de esteatorreia é a quantificação da gordura fecal em pacientes ingerindo dieta com 100 g de gordura por cinco dias. Avalia-se o percentual de gordura nas fezes coletadas durante 72 horas. Considera-se esteatorreia quando superior a 7 g/dia. Trata-se de método pouco utilizado devido à baixa aderência dos pacientes e dificuldade para manejo das amostras fecais em laboratório (VUJASINOVIC, 2017; CAPURSO, 2019).

A quimiotripsina é produto enzimático da secreção pancreática e pode ser dosada em amostras fecais. Ela é degradada de forma variável durante o trânsito no lúmen intestinal; há necessidade de interromper a reposição de enzimas pancreáticas dois dias antes da coleta (CAPURSO, 2019).

O teste respiratório com triglicerídeos marcados com ^{13}C avalia indiretamente a capacidade de degradação de triglicerídeos ingeridos. Ele avalia mais o resultado da desnutrição do que a secreção de enzimas pancreáticas. É sensível nas fases avançadas da doença e está disponível apenas em alguns países, principalmente da Europa (CAPURSO, 2019; VUJASINOVIC, 2017).

O único teste habitualmente disponível na prática clínica é a dosagem fecal de elastase-1 (EL-1). Trata-se de enzima proteolítica produzida pelas células acinares pancreáticas, que se ligam aos sais biliares e seguem pelo tubo digestivo com degradação mínima. A concentração da enzima nas fezes é cerca de cinco vezes maior do que sua concentração no suco pancreático. Reflete o nível de produção das enzimas lipase, amilase e tripsina. Mantém-se estável nas fezes por uma semana em temperatura ambiente e por um mês se conservada a 4°C (CAPURSO, 2019). Como usam anticorpos monoclonais humanos específicos, não sofre interferência da terapia com enzimas pancreáticas. Não há necessidade de coleta prolongada de fezes e uso de dieta específica antes do exame; mas não deve ser dosada em fezes diarreicas (escala de Bristol entre 5 e 7). O resultado pode ser falso positivo em presença de supercrescimento bacteriano, no idoso e na insuficiência renal crônica (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020). Quanto menor o nível de EL-1 nas fezes, maior a probabilidade de IPE. Considera-se normal valor superior a $200\ \mu\text{g/g}$ de fezes; abaixo de $100\ \mu\text{g/g}$ sugere IPE grave; entre 100 e $200\ \mu\text{g/g}$ a interpretação é variada: alguns consideram IPE moderada (PHILLIPS, 2021), outros sugerem associar os indicadores de desnutrição (DOMINGUÉZ-MUÑOZ, 2018).

Em resumo, o diagnóstico da IPE pode não ser fácil, pois os sinais e sintomas são inespecíficos e o único teste disponível na prática clínica, a dosagem de EL-1 nas fezes, tem limitações. É fundamental identificar os pacientes de risco (pancreatite crônica, câncer pancreático, ressecção pancreática por doença benigna ou maligna, fibrose cística e outras) e acompanhar a evolução do quadro nutricional (PERBITANI, 2019). Em pacientes com fatores de risco, o agravamento da desnutrição, dificuldade para cicatrização, piora do estado funcional, perda progressiva de peso, hipoglicemia recorrente ou necessidade de redução da insulina, apesar da ingestão adequada de calorias, sugere IPE e considerar uso empírico de terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP) (PHILLIPS, 2018). Em um consenso publicado em 2021 no

Reino Unido, os autores concluíram: como a IPE é muito prevalente e progressiva nos tumores pancreáticos ressecáveis e irressecáveis, contraindicam avaliação rotineira da EL-1, mas indicam a reposição de enzimas pancreáticas para todos os pacientes, tanto nos casos inoperáveis quanto no pré e no pós-operatório (PHILLIPS, 2021).

No caso da pancreatite crônica o objetivo do tratamento é o controle dos sintomas, principalmente da esteatorreia e da desnutrição. A normalização completa da absorção de gorduras é de difícil alcance na prática clínica, não oferece benefícios adicionais e não depende apenas do aumento progressivo da dose de enzimas. Recomenda-se não usar dieta hipolipídica porque a lipase atua melhor sobre o substrato que contém gordura (GALVÃO-ALVES, 2016).

4.6 Insuficiência pancreática exócrina no pré-operatório

Em publicação recente, comentou-se que os maus resultados do tratamento do câncer pancreático têm proporcionado uma atitude negativa, uma sensação de incapacidade ou niilismo. Os autores destacaram que, além das características do tumor e extensão da operação, algumas condutas inadequadas agravam o prognóstico: desenvolvimento lento dos protocolos cirúrgicos, uso sub-ótimo de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, desconsideração da icterícia obstrutiva e dos cuidados nutricionais, entre outras. Para eles é necessário alcançar ganhos marginais em cada componente dos cuidados perioperatórios para otimizar o resultado do tratamento. Destacam um item que consideram pouco valorizado, raramente diagnosticado e quase nunca tratado - a insuficiência pancreática exócrina (IPE) (POWELL-BRETT, 2021).

Existem diferentes mecanismos para explicar o desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina (IPE) nos pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP): perda do parênquima pancreático funcionante (por infiltração do tumor ou pancreatite concomitante ou prévia) e/ou obstrução do ducto pancreático (CARNIE, 2021b); obstrução do ducto pancreático e atrofia secundária à obstrução e à fibrose pancreática induzida pelo tumor (BARTEL, 2015). Em pacientes com câncer

pancreático irressecável, encontrou-se diminuição da secreção de lipase, tripsina e bicarbonato, após estimulação com colecistocinina, quando a obstrução do ducto pancreático principal era igual ou superior a 60% (DiMAGNO, 1979). Os tumores que obstruem a parte distal da via biliar podem desenvolver esta complicação pelos mesmos mecanismos (CARNIE, 2021a). Os tumores pancreáticos neuroendócrinos e os benignos serosos e mucinosos interferem na função exócrina de forma similar à do carcinoma ductal, de acordo com tamanho, localização e envolvimento dos ductos pancreáticos (NEOPHYTOU, 2018).

Em relação à prevalência de IPE no câncer pancreático os resultados são heterogêneos porque variam com a etiologia (tumor exócrino ou neuroendócrino), localização (cabeça, cauda), diagnóstico (clínico, testes funcionais diretos ou indiretos), tratamento cirúrgico (irressecável, operação realizada). Vale destacar que alguns trabalhos analisam tumores da junção biliopancreática, englobando outros cânceres que têm prognósticos variados. Em estudo de revisão recente, descreveu-se a prevalência de IPE no câncer pancreático de 90% nos irressecáveis, e nos ressecáveis: 20% a 44% no pré-operatório e 60% no pós-operatório (PERBTANI, 2019).

Avaliando 32 pacientes com câncer, sendo 75% localizados no pâncreas, 16% no ducto biliar e 9% na ampola, não operados e seguidos mensalmente com elastase-1 fecal (EL-1), demonstrou-se que 66% tinham IPE no momento do diagnóstico e 92% após dois meses (SIKKENS, 2014). Este trabalho sugere que a IPE é frequente e progressiva nos cânceres de pâncreas ainda não ressecados e nos irressecáveis (BARTEL, 2015); existe uma redução gradual da função pancreática no paciente não tratado, em torno de 10% a cada mês (POWELL-BRETT, 2021).

Em outro estudo, utilizando o teste de estimulação com secretina como padrão, encontrou-se IPE em 93% dos pacientes no pré-operatório de DP. Os pacientes com icterícia obstrutiva tiveram quadros mais graves. Quando se comparou o resultado desta avaliação direta com o teste respiratório com trioctanoína marcada com ^{13}C (^{13}C -MTBT), excreção do ácido para-aminobenzoico (PABA) e quimiotripsia fecal, a sensibilidade foi semelhante para o teste respiratório, porém muito mais baixa para os outros dois, 67% e 64%, respectivamente. Estes autores indicam o teste respiratório como padrão ouro para seguimento dos pacientes (KATO, 1993).

O câncer, a IPE e a icterícia obstrutiva são os principais responsáveis pelo aparecimento de desnutrição nos pacientes com câncer pancreático, especialmente nos localizados na cabeça. Ela está presente em 80% dos casos na época do diagnóstico; 30% têm perda de peso superior a 10%; a maioria preenche os critérios de caquexia; predomina em pacientes com idade superior a 68 anos e com aumento de bilirrubina. Tem sido demonstrado, mas raramente informado, que a IPE é a principal indutora de desnutrição nestes pacientes. Todos estes fatores impactam na capacidade funcional e qualidade de vida, agravam o prognóstico cirúrgico, aumentando complicações, tempo de internação, reinternações, mortalidade e custo do tratamento; podem impactar negativamente na tolerância ou mesmo impedir a realização de quimioterapia tanto no pré quanto no pós-operatório (GILLILAND, 2017; POWELL-BRETT, 2021; HENDIFAR, 2019).

O diagnóstico de IPE no pré-operatório de pacientes com malignidade pancreática mostrou-se desafiador e a falta de consenso em relação ao método ideal contribui para isto. Sabe-se que aguardar o início do quadro sintomático atrasa o diagnóstico, impactando negativamente no estado nutricional e na qualidade de vida dos pacientes (CARNIE et al, 2021b). Uma abordagem com história médica e dietética completas, exame físico e medidas antropométricas seriadas, complementadas por testes bioquímicos e/ou investigações por imagem pode se mostrar indispensável (PATHANKI et al, 2020), mas existem limitações.

Os sinais e sintomas, inclusive os relacionados à esteatorreia podem estar ausentes, atenuados ou modificados por mudança na alimentação (redução da ingestão, dieta hipolipídica) e uso de medicamentos que interferem no trânsito intestinal. Por serem inespecíficos, frequentemente são associados ao câncer pelos pacientes, familiares e médicos (GILLILAND, 2017; POWELL-BRETT, 2021); não devem ser usados isoladamente para diagnóstico da IPE, mas associados a outros testes, incluindo os parâmetros nutricionais (CARNIE, 2021a). Mas, é fundamental sempre pensar em IPE nestes pacientes com câncer pancreático, quando existirem sintomas como flatulência, desconforto abdominal e deficiências nutricionais inexplicáveis (CAPURSO, 2019). Flatulência foi o sintoma mais encontrado em um serviço de referência na Inglaterra (CARNIE, 2021a).

Existem discordâncias em relação à avaliação complementar. A dosagem de EL-1, o método mais empregado para diagnosticar a IPE, subestima o diagnóstico no perioperatório (POWELL-BRETT, 2021). Atualmente, o ^{13}C -MTBT tem sido considerado o “padrão ouro” por alguns autores, porém ainda apresenta obstáculos para aplicação em ambientes clínicos (CARNIE et al, 2021b). Um consenso publicado recentemente no Reino Unido, considerando a alta prevalência de IPE no pré e no pós-operatório de pacientes com câncer pancreático e seu agravamento progressivo nos casos não tratados, concluíram que não se justifica solicitação do EL-1 porque pouco se ganha com sua análise (PHILLIPS, 2021).

Em relação ao tratamento da IPE indica-se uma alimentação balanceada, evitando dietas hipolipídicas e ricas em fibras; recomenda-se várias ingestões de pequenos volumes de alimentos para facilitar a digestão. Suplementos nutricionais e vitaminas lipossolúveis geralmente são indicados (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020). Devido à elevada prevalência de IPE no câncer pancreático ressecável e irressecável e sua natureza progressiva, indica-se a prescrição de enzimas pancreáticas rotineiramente, tanto no pré quanto no pós-operatório (PHILLIPS, 2021). A forma de prescrição será descrita a seguir, em tópico específico.

Existem protocolos de avaliação nutricional e preparo metabólico no pré-operatório, incluindo alguns específicos para operações pancreáticas (GIANNOTTI, 2018) e para pacientes com icterícia obstrutiva associada (MELLOUL, 2020).

O tratamento da insuficiência pancreática endócrina é indispensável, lembrando que alguns pacientes têm DM de longa data e podem ter as complicações decorrentes deste quadro; outros têm diabetes de início recente, denominado diabetes pancreático ou tipo 3C (GILLILAND, 2017).

A quimioterapia neoadjuvante está indicada em muitos casos, mas há necessidade de controlar a icterícia e tratar a desnutrição. A drenagem biliar não resolve a obstrução pancreática, sendo indispensável o uso de enzimas pancreáticas. O atraso da operação, sem tratamento da IPE agrava o prognóstico (POWELL-BRETT, 2021).

Nos casos sem indicação para quimioterapia neoadjuvante, sugere-se que a operação seja realizada o mais breve possível. Um intervalo superior a 20 dias entre o diagnóstico e a operação aumenta o aparecimento de metástases (GLANT, 2011).

4.7 Insuficiência pancreática exócrina no pós-operatório

A fisiopatologia da insuficiência pancreática exócrina (IPE) após ressecções pancreáticas é mais complexa do que no pré-operatório e, por isso, não existe definição de IPE pós-operatória (PATHANKI, 2020). As operações podem ter efeito benéfico, melhorando a insuficiência pancreática exócrina e a endócrina, por remover a doença primária e restaurar a patência do ducto pancreático, mas podem ter efeitos opostos, como resultado das estruturas ressecadas, das repercussões funcionais e forma de reconstituição do trânsito digestivo (SIKKENS, 2014). Na maioria das vezes a IPE tende a agravar-se após ressecções pancreáticas (PETZEL, 2017; POWELL-BRETT, 2021; PERBTANI, 2019; CAPURSO, 2019).

O aparecimento ou progressão da IPE no pós-operatório depende também do tamanho e características do pâncreas remanescente. Por isto, a evolução é pior nos casos de pancreatite crônica ou fibrose associada aos tumores (BEGER 2020). Vale destacar que a pancreatite crônica não hereditária e a síndrome de pancreatite crônica hereditária são fatores de risco para desenvolvimento de câncer pancreático (REZENDE, 2019).

A incidência de IPE após duodenopancreatectomias (DP) varia amplamente, entre 38% e 93%, devido à heterogeneidade dos pacientes, da forma de avaliação da função pancreática e da má absorção, e do tratamento cirúrgico realizado (PATHANKI, 2020). Em artigo de revisão recente descreveu-se IPE pós-operatória em 90% dos tumores irressecáveis e em 60% dos ressecáveis (PERBTANI, 2019); em outra revisão a incidência variou entre 85% e 95% após DP, 80% a 90% após DP com preservação pilórica e 20% a 50% após pancreatectomia distal (CAPURSO, 2019).

O seguimento tardio de pacientes com ressecção pancreática para tratamento de tumores benignos é importante porque mostra a evolução sem interferência de possível persistência ou recidiva do câncer. Os problemas mais encontrados são

desnutrição, IPE e diabetes. Estudo recente analisou, após média de 6 (4 – 8) anos, 21 pacientes com duodenopancreatectomia e 30 com pancreatectomia distal. Apesar da grande maioria dos enfermos considerar que o estado nutricional estava bom, 45% tinham desnutrição moderada e 2% desnutrição grave, pela avaliação subjetiva global; 29% reduziram o peso nos seis meses que precederam à avaliação. Diabetes mellitus estava presente em 41%; surgiu no pós-operatório em 29% dos pacientes. Apesar da metade dos enfermos ter manifestações clínicas de IPE apenas 4 (7,8%) recebiam enzimas pancreáticas (SHAH, 2020).

O diagnóstico clínico da IPE no pós-operatório tem as mesmas dificuldades descritas no pré-operatório, acrescidas de alguns limitadores. As manifestações digestivas inespecíficas, associadas à doença básica e à própria IPE no pré-operatório tendem a agravar-se no pós-operatório; podem surgir manifestações decorrentes das alterações anatômicas e funcionais desencadeadas pelas operações. O estado nutricional tende a agravar-se durante e após a hospitalização, independente ou associado à IPE. Os enfermos quase sempre têm alta e continuam com ingestão inadequada de calorias, proteínas e micronutrientes (KANG, 2016). Há perda progressiva de peso corporal, principalmente nos primeiros três meses de pós-operatório, não recuperado ao final de seis meses (ZHANG, 2022). A dificuldade para diagnóstico clínico da IPE será maior nos pacientes com grandes complicações pós-operatórias, pois eles tendem a apresentar ingestão reduzida persistente e catabolismo prolongado.

Além da avaliação clínica, existem limitações em relação aos exames complementares. Por exemplo, a estimativa é inadequada quando se usa elastase-1 fecal (EL-1) porque ela subestima o diagnóstico de IPE após ressecções pancreáticas (BENINI, 2013; TSENG, 2016). Por isto, como indicado no pré-operatório, o consenso publicado recentemente no Reino Unido considera que devido à alta prevalência de IPE e baixa acurácia do exame, não se justifica solicitar o EL-1 no pós-operatório de DP (PHILLIPS, 2021).

A avaliação das características do pâncreas remanescente em exames de imagem, principalmente tomografia computadorizada e ressonância magnética, pode orientar o risco de IPE (caso realizada no pré-operatório ou precocemente no pós-operatório)

ou sugerir o diagnóstico, quando existem manifestações digestivas e desnutrição sem outras explicações. A espessura do pâncreas associou-se com avaliação funcional, utilizando-se o teste respiratório com triglicerídeo marcado com ^{13}C (NAKAMURA, 2011); em pacientes submetidos a DP com reconstituição pancreaticogástrica, o agravamento da função exócrina associou-se com redução da espessura do parênquima e dilatação do ducto principal (LEMAIRE, 2000).

Como as ressecções pancreáticas são operações complexas, de grande porte e incidência elevada de complicações é fundamental reduzir a agressão cirúrgica, seguindo as recomendações indicadas no protocolo ERAS; existe publicação específica para duodenopancreatectomias (MELLOUL, 2020). Meta-análise publicada em 2021, incluindo 3613 pacientes (1914 ERAS e 1699 controles), mostrou redução das complicações gerais, esvaziamento gástrico retardado e tempo de hospitalização no grupo ERAS, mas sem diferença estatisticamente significativa em relação às fístulas pancreáticas, infecção de parede, infecção abdominal, reoperações e reinternações (SUN, 2020). Em outro estudo, avaliando doentes submetidos a DP, demonstrou-se baixa aderência aos componentes do protocolo ERAS, variando entre 38% e 66%, em especial aos cuidados pós-operatórios, incluindo baixa ingestão de líquidos e sólidos, em torno de 55% do indicado (BRAGA, 2014).

Em resumo, o diagnóstico de IPE no pós-operatório é difícil e os testes específicos comumente não são empregados na prática clínica. O início e a monitoração da terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP) baseia-se mais em sintomas clínicos do que em marcadores objetivos (GOESS, 2016). Muitas vezes a presença de sinais de má nutrição, como dificuldade para cicatrização, piora da capacidade funcional, perda progressiva de peso, hipoglicemia persistente ou redução do requerimento de insulina apesar de ingestão calórica adequada, sugere o diagnóstico e ensaio empírico de TREP (PHILLIPS, 2018).

O uso rotineiro da TREP no pós-operatório de DP está bem estabelecido na atualidade, em vários protocolos publicados por grupos internacionais especializados (GIANOTTI, 2018; PHILLIPS, 2021). Já nas pancreatectomias distais a indicação deve ser individualizada.

4.8 Insuficiência pancreática exócrina no câncer pancreático irressecável

O número de doentes com câncer pancreático inoperável ou irressecável é elevado, identificados no estadiamento pré-operatório ou no intraoperatório. Comentou-se anteriormente que apenas 20% dos pacientes são considerados adequados para cirurgia no momento do diagnóstico. Análise retrospectiva de enfermos atendidos em centro de referência para câncer pancreático, The Christie Foundation Trust, mostrou que 40% deles não tinham condições clínicas para qualquer tratamento ativo (CARNIE, 2021.b).

Vale destacar que em muitas publicações, como no NICE guideline 2018, o termo câncer irressecável inclui o localmente avançado e o inoperável.

Discutiu-se anteriormente que a insuficiência pancreática exócrina (IPE) é muito frequente em pacientes com câncer pancreático irressecável; está presente em 66% a 94% dos enfermos na avaliação inicial; a redução da função pancreática é progressiva, cerca de 10% a cada mês (PERBTANI, 2019). Nos pacientes com doença avançada, a função pancreática exócrina relaciona-se com o prognóstico e a redução de EL-1 associa-se com menor sobrevida (PARTELLI, 2012).

Em muitos destes pacientes com tumores pancreáticos inoperáveis ou irressecáveis, associados à icterícia obstrutiva, realiza-se uma drenagem biliar externa ou interna, ou uma anastomose biliodigestiva. Mesmo controlando a icterícia, os enfermos continuam com IPE porque estes procedimentos, geralmente, não atuam na obstrução pancreática.

O consenso do Reino Unido referido anteriormente indica a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP) para todos os pacientes com câncer pancreático inoperável, sem necessidade de avaliação da EL-1 (PHILLIPS, 2021). Um grande estudo retrospectivo avaliou dados disponíveis no UK Clinical Practice Research Datalink relativos a pacientes com câncer pancreático submetidos a tratamentos variados. O tempo médio de sobrevida foi 262% maior nos enfermos que receberam enzimas pancreáticas, independente do tratamento ser cirúrgico, quimioterápico ou nenhum deles (ROBERTS, 2019). Porém, três estudos prospectivos e randomizados

não confirmaram estes resultados (BRUNO, 1998; WOO, 2016; SAITO, 2018). O consenso do Reino Unido concluiu que, apesar de recomendarem a prescrição de enzimas pancreáticas para todos os pacientes com câncer pancreático irressecável, há necessidade de estudos mais robustos para reforçar esta indicação (PHILLIPS, 2021).

4.9 Terapia de reposição de enzimas pancreáticas

Os principais objetivos do tratamento da insuficiência pancreática exócrina (IPE) são alívio dos sintomas gastrointestinais e correção dos distúrbios nutricionais. A reposição de enzimas pancreáticas é o pilar no manejo destes pacientes (OTHMAN, 2018) e tem sido descrita como terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP) ou *pancreatic enzyme replacement therapy* (PERT), em inglês.

A TREP tornou-se muito importante no tratamento do câncer pancreático porque existem benefícios comprovados quando utilizada nos tumores localizados na cabeça do pâncreas, no pré e no pós-operatório de duodenopancreatectomias sem ou com preservação pilórica, e na pancreatectomia total (PHILLIPS, 2021). Mas, este sucesso depende muito da aderência a um tratamento bem conduzido (PERBTANI, 2019).

A TREP deve ser feita de maneira individualizada e muitas vezes de forma semiempírica. As enzimas pancreáticas são administradas via oral junto com as refeições ou lanches, em dosagens ajustadas de modo a propiciar atividade enzimática suficiente no lúmen duodenal, para otimizar a digestão e absorção de nutrientes, atendendo às metas nutricionais (OTHMAN, 2018). Devido à produção diminuída de bicarbonato pelo pâncreas nas IPE, há redução da alcalinização duodenal e ativação ineficiente da lipase. A associação de um inibidor de secreção gástrica está indicada em muitos casos (PATHANKI, 2020).

A lipase é considerada o componente mais importante da TREP. Isso se deve principalmente ao fato de que, em vigência de IPE, a digestão e absorção de nutrientes como proteínas e carboidratos consegue ser mantida parcialmente, às custas de enzimas salivares, gástricas ou intestinais, o que não acontece com as gorduras (GHEORGHE et al, 2015). A formulação de enzimas pancreáticas, para ter

eficácia adequada, deve ter facilidade para se misturar com o quimo, proteção contra ação do suco gástrico, além de liberação rápida da lipase quando atinge o duodeno (GHEORGHE et al, 2015).

As enzimas são recolhidas de glândulas do pâncreas do porco e comercializadas, predominantemente, em cápsulas gelatinosas envolvendo minimicroesferas que contêm um conjunto de enzimas – lipase, amilase e protease – denominado pancreatina. Os produtos são quantificados em unidades variadas de lipase: *European Pharmacopoeia* (UF Eur), *Fédération Internationale Pharmaceutique* (FIP) ou *United States Pharmacopoeia* (USP). As minimicroesferas têm revestimento ácido resistente, descrito como revestimento entérico.

As cápsulas se dissolvem rapidamente no estômago, liberando as microesferas que têm tamanho ótimo para proporcionar melhor dissociação; elas se misturam e passam para o duodeno juntamente com o quimo. No intestino delgado o revestimento das microesferas se desintegra rapidamente ($\text{pH} > 5,5$), liberando as enzimas com atividade lipolítica, amilolítica e proteolítica (PATHANKI, 2020).

Existem produtos sem revestimento entérico, indicados em situações especiais, podendo ser esmagados e adicionados à nutrição enteral. Um destes produtos, comercializado nos Estados Unidos, é o Viokace®; Aptalis Pharma.

O pâncreas de uma pessoa normal produz 900.000 USP de lipase por refeição. Mas, existe uma absorção suficiente de gordura com dose em torno de 10% da capacidade normal, ou seja 90.000 USP por refeição. Como na maioria das doenças pancreáticas se mantém alguma função, a dose inicial é menor, mas deve ser baseada no grau de insuficiência (SEILER, 2013).

Na pancreatite crônica, de acordo com a Diretriz Brasileira publicada em 2017, inicia-se com 25.000-50.000 unidades durante as principais refeições (café, almoço e jantar), considerando a quantidade de lipídios ingeridos. Frente a uma resposta parcial ou inadequada, deve-se associar um bloqueador H2 antes do café da manhã e jantar ou um inibidor da bomba de prótons em jejum. Caso o objetivo não seja atingido, pode-

se acrescentar mais 25.000 unidades numa dose máxima de 75.000 U por refeição (GALVÃO-ALVES, 2017).

No consenso do Reino Unido recomenda-se, independente da etiologia da IPE, iniciar com 50.000 unidades de lipase por refeição e 25.000 unidades em cada lanche, aumentando de acordo com a evolução. Se os sintomas persistirem com dose ≥ 100.000 U de lipase/Kg/dia, pesquisar outras causas antes de aumentar a quantidade de enzima (PHILLIPS, 2021).

No paciente com adenocarcinoma pancreático irressecável e no pré e pós-operatório de ressecções pancreáticas, recomenda-se iniciar com dose de 50.000-75.000 unidades de lipase nas principais refeições e 25.000-50.000 nos lanches. Deve-se ajustar de acordo com a evolução dos sintomas e do estado nutricional (PATHANKI, 2020; GILLILAND, 2017; POWELL-BRETT, 2021). Para estes pacientes, indica-se associação rotineira de inibidor de secreção gástrica (POWELL-BRETT, 2021).

As enzimas pancreáticas devem ser prescritas juntamente com todos os alimentos que contêm gorduras, incluindo lanches, drinks com leite e suplementos nutricionais (PATHANKI, 2020). Usar a metade da dose no início da alimentação, depois de alguns bocados de comida, e o restante no final (DIÉGUEZ-CASTILLO, 2020). Devido à possibilidade de assincronia após operações biliopancreáticas, o momento ideal que permite a mistura com o quimo pode variar (PATHANKI, 2020).

Os produtos não devem ser guardados em ambientes quentes (carro, bolso de roupa), pois há possibilidade de desnaturar as enzimas. As cápsulas devem ser ingeridas intactas, sem amassá-las ou mastigá-las, com quantidade suficiente de líquido; caso a ingestão de cápsulas inteiras seja difícil (crianças pequenas ou idosos), recomenda-se abri-las cuidadosamente e adicionar as minimicroesferas a alimentos ácidos que não requerem mastigação ou administrá-las juntamente com um líquido ácido. Estes alimentos podem ser purê de maçã, iogurte de fruta ou suco de fruta com pH menor que 5,5, por exemplo suco de maçã, laranja ou abacaxi. O líquido não deve ser quente,

para não desnaturar as enzimas. Qualquer mistura das minimicroesferas com alimentos ou líquidos deve ser ingerida imediatamente. Amassar ou mastigar as minimicroesferas ou misturá-las com alimentos ou bebidas alcalinas (pH acima de 5,5) pode romper o revestimento acidorresistente e ativar precocemente as enzimas, reduzindo a eficácia; se romper na cavidade oral pode irritar a mucosa. Deve-se certificar que nenhum produto permaneceu na boca do paciente (Bula Creon® pancreatina; PHILLIPS, 2018).

Como as enzimas pancreáticas atuam otimizando a digestão e absorção de macronutrientes, o sucesso da TREP implica em oferta adequada de energia e nutrientes. Para o cálculo das necessidades nutricionais é preciso considerar o momento atual e a sequência prévia de eventos. A desnutrição está presente na maioria dos casos de câncer pancreático e tem etiologia multifatorial; além da IPE, pode ter participação do câncer, resposta à agressão cirúrgica, complicações pós-operatórias e repercussões anatômicas e funcionais da operação. É recomendável uma avaliação nutricional especializada, incluindo os parâmetros antropométricos e laboratoriais tradicionais, além de vitaminas lipossolúveis, vitamina B12 e minerais, em especial magnésio, cálcio e zinco; se possível e nos casos indicados realizar avaliação da composição corporal e funcional (GILLILAND, 2017; GIANOTTI, 2018).

O tratamento nutricional deve ser individualizado, incluindo orientação alimentar, suplementos nutricionais, e, raramente, nutrição enteral e parenteral. Sugere-se dieta balanceada, com refeições em pequenas quantidades e maior frequência, evitando dietas hipolipídicas e ricas em fibras. As hipolipídicas são pouco palatáveis e aumentam o risco de deficiência de ácidos graxos e de vitaminas lipossolúveis. Os lipídios têm alta densidade calórica e auxiliam na recuperação nutricional e a presença de gordura na dieta estimula a ação da enzima administrada (GILLILAND, 2017). A ingestão de alimentos ricos em fibras, incluindo os vegetais, inibe a atividade da lipase em mais de 50% (AFGHANI, 2014).

O sucesso do tratamento é avaliado com base na recuperação nutricional e na resolução dos sintomas (OTHMAN, 2018; GEORGHE, 2015). Como é prolongado, é indispensável fazer avaliação nutricional periódica, que orientará os ajustes necessários. Mesmo recuperando o peso e os marcadores nutricionais tradicionais, o

paciente pode apresentar deficiência de vitaminas e minerais, que devem ser suplementados (GILLILAND, 2017). Sugere-se incluir o controle glicêmico porque a atuação efetiva das enzimas pancreáticas facilita a absorção de nutrientes, possibilitando a manifestação ou agravamento de um quadro de diabetes mellitus (SABATER, 2016). A elastase-1 fecal não se recupera após a cirurgia, mesmo com melhora da esteatorreia e do estado nutricional. (GILLILAND, 2017).

Quando a resposta à TREP é inadequada recomenda-se avaliar inicialmente a aderência ao tratamento (ingestão, dose, cuidados), complicações pós-operatórias (por exemplo, o atraso do esvaziamento gástrico causa mistura inadequada das enzimas com os alimentos e exposição prolongada ao ácido gástrico) e uso de inibidor de secreção gástrica. Continuando refratário, avaliar supercrescimento bacteriano e má absorção de sais biliares (GILLILAND, 2017). Em quadros de diarreia, pensar em enteroparasitoses, como giardíase ou estrogiloidíase (GALVÃO-ALVES, 2018).

O supercrescimento bacteriano pode estar associado à própria IPE, pois tem sido demonstrado que a função exócrina pancreática é um fator trófico para determinar a composição da microbiota intestinal (FROST, 2020); pode desenvolver-se na alça cega criada para reconstrução do trânsito nas DP (PHILLIPS, 2015). A má absorção de sais biliares decorre de alteração do pH no delgado proximal devido à redução do bicarbonato produzido pelo pâncreas. Além disso, a ressecção da vesícula, realizada durante a DP, também contribui para essa má absorção (PATHANKI, 2020).

A TREP é bem tolerada e apresenta efeitos colaterais mínimos na população adulta. Foram publicados raros casos de colopatia fibrosante após uso de enzimas pancreáticas em crianças, mais comumente com fibrose cística (PATHANKI, 2020). Alguns efeitos colaterais são descritos nas bulas dos produtos industrializados, tais como: diarreia, constipação intestinal, náuseas, alterações no aspecto ou na consistência das fezes e reações alérgicas cutâneas.

Apesar do risco elevado de IPE no paciente com câncer pancreático e da eficiência da TREP, o diagnóstico é feito raramente e nos poucos casos tratados é comum a prescrição de dose insuficiente e orientação inadequada de uso (PERBTANI, 2019; PHILLIPS, 2021). Analisando 208 pacientes com câncer pancreático e prescrição de

enzimas pancreáticas encontrou-se aderência baixa, em torno de 50%. Apenas 66% usavam o produto de forma adequada, sendo a maioria devido à prescrição incorreta. Os enfermos com tratamento correto tinham maior ganho de peso e menos esteatorreia. (BARKIN, 2019).

5 DISCUSSÃO

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) tem prognóstico ruim devido à ausência de métodos de triagem, diagnóstico tardio, baixa proporção de tumores ressecáveis e resistência ao tratamento sistêmico (LUU, 2021). O tratamento cirúrgico, único potencialmente curativo, é complexo e tem o risco aumentado pelas condições frequentemente associadas, como: senilidade, obesidade, diabetes e tabagismo. Apesar de redução expressiva da mortalidade operatória, a atenção atual tem voltado para dois componentes: morbidade pós-operatória elevada e incapacidade de transferir o sucesso cirúrgico para a sobrevida em longo prazo (KARUNAKARAN, 2021).

A cirurgia inicial com quimioterapia adjuvante é considerada o tratamento de escolha para os tumores ressecáveis do pâncreas (KLAIBER, 2019). O aumento da sobrevida em 5 anos, que passou de 5,26% em 2000 para 10% em 2020, tem sido atribuído ao tratamento complementar à operação (SIEGEL, 2021). Pesquisas recentes têm sugerido que a quimioterapia neoadjuvante é mais tolerada, aumenta a ressecabilidade do tumor, diminui as repercussões das complicações pós-operatórias e aumenta a sobrevida (HEINRICH, 2017).

Os resultados das pesquisas relacionadas ao câncer pancreático devem ser analisados com atenção devido à heterogeneidade dos pacientes, dos métodos de diagnóstico, da modalidade de tratamento cirúrgico e complementar. As publicações associam, muitas vezes, tumores benignos e malignos, câncer pancreático e periampular, e doenças não neoplásicas como a pancreatite crônica. Apesar destas limitações, estudos abrangentes, meta-análises e consensos fornecem orientações confiáveis. Publicações recentes têm analisado a evolução tardia após ressecção pancreática por doenças benignas ou pré-malignas e são muito importantes pois excluem a evolução desfavorável decorrente de progressão ou recidiva do câncer.

Para avaliar as consequências das ressecções pancreáticas é importante considerar o volume cirúrgico e o período em que os pacientes foram operados, pois os resultados têm melhorado progressivamente. Meta-análise publicada em 2022,

analisando 526.324 pacientes, mostrou redução de mortalidade em 30 e em 90 dias, diminuição da morbidade e da falha de resgate (probabilidade de morte decorrente de uma complicação) nos serviços com mais de 19 ressecções pancreáticas por ano (RATNAYAKE, 2022). Analisando 1488 pacientes submetidos à duodenopancreatectomia (DP), por 575 cirurgiões, em 298 hospitais nos Estados Unidos, observou-se que 21,3% foram readmitidos em até 30 dias após a alta hospitalar. A readmissão foi atribuída a fatores relacionados ao paciente, ao hospital e ao médico em 95,5%, 4,3% e 0,3% dos casos, respectivamente (HYDER, 2013). Estudo avaliando 2450 pacientes, com idade superior a 65 anos, submetidos a DP em hospitais nos Estados Unidos, mostrou que o volume de operações no hospital é mais importante do que o volume de operações do cirurgião em relação ao risco de complicações maiores, mortalidade em 90 dias e readmissões em 30 dias. Os autores concluíram que um foco em cuidados perioperatórios, combinado com volume de casos, tem maior probabilidade de proporcionar atendimento de alta qualidade para pacientes submetidos a DP em todos os hospitais (PAPAGEORGE, 2021).

Para melhorar o prognóstico do câncer pancreático é necessário adicionar ganhos marginais em vários componentes dos cuidados perioperatórios – um deles é a insuficiência pancreática exócrina (IPE). Ela é subdiagnosticada, não existem exames complementares que combinem acurácia adequada e disponibilidade, e o tratamento, na maioria das vezes, ou não é realizado ou é feito de forma incorreta (PERBTANI Y, 2019).

Grande parte das publicações sobre IPE refere-se à pancreatite crônica. É importante identificar as características da insuficiência pancreática exócrina, específicas do perioperatório das ressecções realizadas para tratamento do ACDP, relacionadas à fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

As manifestações iniciais da IPE são inespecíficas - perda de peso, diarreia, urgência para evacuar, flatulência, dor e distensão abdominal - e frequentemente atribuídas à doença de base. A esteatorreia, descrita como sinal cardinal de IPE, ocorre nas insuficiências pancreáticas graves; as manifestações podem ser atenuadas nos pacientes que ingerem pouca gordura (POWELL-BRETT, 2021).

A IPE é um processo dinâmico e tende a ser progressivo. Sua principal consequência é a desnutrição, pois ela reduz a digestão e absorção de vários nutrientes, principalmente das gorduras e vitaminas lipossolúveis, mas também de proteínas e outros micronutrientes. Aumenta o risco cirúrgico e relaciona-se com complicações em longo prazo (POWELL-BRETT, 2021; CAPURSO, 2019).

Os testes diagnósticos, comumente, têm baixa precisão, são desagradáveis, difíceis de realizar e demorados. O mais empregado na prática clínica, a dosagem da elastase-1 fecal (EL-1), tem baixa acurácia, principalmente no pós-operatório de ressecções pancreáticas (POWELL-BRETT, 2021). Consensos recentes consideram que é desnecessário qualquer teste em câncer da cabeça do pâncreas, pré e pós-operatório de câncer da cabeça do pâncreas e na pancreatectomia total (NICE guideline, 2018; PHILLIPS, 2021).

Para sugerir o diagnóstico de IPE e orientar a conduta, recomenda-se identificar fatores de risco (pancreatite crônica, fibrose cística, câncer pancreático, ressecção pancreática para tratamento de doenças benignas e malignas), associados a alguns sinais clínicos de esteatorreia e, principalmente redução inexplicável de peso (GIANOTTI, 2018; PERBTANI, 2019).

O pilar no tratamento da IPE é a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP). O sucesso depende, principalmente, de dois cuidados: dose adequada e uso correto. A dose é geralmente superior à utilizada na pancreatite crônica; devem ser ingeridas durante a alimentação. Para pacientes com câncer pancreático e no pós-operatório de ressecção pancreática sugere-se associar sempre um inibidor da secreção de ácido gástrico (PEZZILLI, 2013; POWELL-BRETT, 2021).

Como as enzimas pancreáticas atuam na digestão e absorção de nutrientes, o sucesso da TREP depende da oferta adequada de nutrientes. Recomenda-se dieta normal, rica em carboidratos, com gordura normal e sem excesso de fibras, distribuídas nas duas ou três refeições principais e em dois ou três lanches diários. Mesmo nos casos de esteatorreia, não se recomenda reduzir a oferta de gorduras para melhorar a digestão (PEZZILLI, 2013). Indica-se abordagem especializada nos casos de desnutrição moderada ou grave, podendo ser necessária a prescrição de

suplemento nutricional oral, nutrição enteral ou até nutrição parenteral (GILLILAND, 2017). Quando a má absorção é corrigida, o estado nutricional e os sintomas intestinais melhoram e esta evolução é importante para orientar a progressão do tratamento, incluindo a reposição das enzimas pancreáticas (PHILLIPS, 2021).

A duodenopancreatectomia (DP) é a operação padrão para tratamento dos tumores localizados na cabeça do pâncreas. O NICE Guidelines 2018 sugere a DP com preservação pilórica se o tumor puder ser adequadamente ressecado. Grande estudo analisando 5.080 pacientes submetidos a DP, em vários serviços de referência na Alemanha, mostrou que a DP com preservação pilórica (DPPP) é a preferida, sendo realizada em 70,4% dos pacientes; a DPPP foi mais usada nos tumores ampulares e do ducto biliar, assim como nos tumores benignos; a DP, no adenocarcinoma pancreático e duodenal. Não houve diferença na ocorrência de esvaziamento gástrico retardado e outras complicações quando se comparou DP com ou sem preservação pilórica (PADBERG, 2022). De acordo com o International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) não existem vantagens nutricionais em nenhum tipo de reconstrução após DP (GIANOTTI, 2018). Nas ressecções pancreáticas para tratamento de doenças benignas, a técnica de preservação duodenal deve ser considerada, pois tem vantagens principalmente em relação à incidência de insuficiência pancreática exócrina e endócrina no pós-operatório (BEGER, 2020).

No pré-operatório do câncer pancreático, a IPE é desencadeada pelo tumor, que pode obstruir o ducto pancreático e induzir atrofia distal e/ou fibrose no parênquima. Os tumores pancreáticos neuroendócrinos e os benignos serosos e mucinosos interferem na função exócrina de forma similar à do carcinoma ductal, de acordo com o tamanho, localização e envolvimento dos ductos pancreáticos (NEOPHYTOU, 2018). A repercussão pode ser maior nos enfermos com pancreatite crônica prévia e provavelmente nos idosos, pela diminuição da reserva funcional pancreática associada à senilidade (POWELL-BRETT, 2021).

A prevalência de IPE no pré-operatório de pacientes com ACDP é elevada. Revisão sistemática, analisando 9 estudos e incluindo 693 pacientes com câncer pancreático e periampular, encontrou prevalência média de 44%, variando entre 42% e 47% (TSENG, 2016). Em estudo de revisão recente, descreveu-se a prevalência de IPE no

câncer pancreático de 90% nos irressecáveis, e nos ressecáveis: 20% a 44% no pré-operatório e 60% no pós-operatório (PERBTANI, 2019).

Em consenso recente, considerou-se que devido à prevalência elevada e às repercussões importantes da IPE, indica-se a TREP no pré-operatório de todos os pacientes com câncer pancreático (PHILLIPS, 2021). Quando se generaliza esta indicação, os autores estão usando de referência o NICE guideline, 2018. Mas, neste protocolo está escrito em 1.6.2 “**Consider enteric-coated pancreatin before and after pancreatic cancer resection**”.

Parece exagerado generalizar a indicação da TREP no pré-operatório das ressecções pancreáticas. No guidelines ERAS, específico para DP, os autores não comentam sobre a IPE e não sugerem enzimas pancreáticas tanto no pré quanto no pós-operatório (MELLOUL, 2020). Além disso, o estado geral de muitos pacientes agrava-se rapidamente e exige tratamento cirúrgico imediato, sem tempo para preparo (AUSANIA, 2019).

Mas, o número de casos com preparo pré-operatório prolongado deve aumentar. Comentou-se anteriormente que existe tendência para intensificar a indicação de quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante, inclusive nos casos ressecáveis de ACDP. Quando se faz drenagem biliar, recomenda-se retardar a operação por um mês, pois reduz a morbidade, complicações associadas ao procedimento e tempo de hospitalização (SANDINI, 2018). Ademais, são geralmente idosos, com incapacidade funcional e comorbidades. Em todas estas situações há indicação para pré-habilitação e a prescrição de enzimas pancreáticas se torna indispensável para a maioria dos pacientes. O atraso da operação sem tratamento da IPE e desobstrução biliar nos pacientes com icterícia, agrava a desnutrição (POWELL-BRETT, 2021). Demonstrou-se que é possível melhorar o estado nutricional dos pacientes com ACDP e quimioterapia neoadjuvante, desde que não tenham vômitos muito frequentes (HEINRICH, 2017). Para orientar o preparo nutricional nestes casos é importante considerar se a drenagem é biliar e/ou pancreática, interna ou externa. Se tiver apenas drenagem biliar externa, o paciente continua com obstrução pancreática e sem bile no trato digestivo.

A incidência de IPE após ressecções pancreáticas varia entre 50% e 100% após DP e entre 0% e 42% após pancreatectomias distais (PETZEL, 2017). Depende, principalmente, do diagnóstico inicial, da função exócrina no pré-operatório e da extensão de parênquima ressecado (GOESS, 2016).

Devido à elevada incidência de IPE e suas implicações nutricionais, o uso rotineiro da TREP no pós-operatório de DP está indicado em dois guidelines (NICE, 2018; PHILLIPS, 2021). Em publicação do International Group on Pancreatic Surgery concluiu-se que a TREP “***should probably be initiated routinely in patients after and continued for at least 6 months after surgery; should be initiated in patients after a DP who present with PEI symptoms***”. (GIANOTTI, 2018).

A dose de enzimas pancreáticas para o pós-operatório de ressecções pancreáticas deve ser, em princípio, superior à utilizada na pancreatite crônica. Alguns autores recomendam iniciar com 50.000-75.000 unidades de lipase nas principais refeições e 25.000-50.000 nos lanches, e ajustar de acordo com a evolução dos sintomas e do estado nutricional (PATHANKI, 2020; GILLILAND, 2017; POWELL-BRETT, 2021).

O protocolo ERAS recomenda iniciar dieta líquida, via oral, no dia seguinte à operação e progredi-la de acordo com a tolerância, atingindo dieta sólida após 4 a 5 dias (MELLOUL, 2020). Alguns cirurgiões são mais cautelosos e retardam o início e a progressão dos alimentos. É mais prudente iniciar com dose mais baixa, 20.000 U de lipase por refeição e 5.000 U nos lanches, e ajustar de acordo com o conteúdo de gordura na dieta, características das fezes e sintomas de cada paciente (PETZEL, 2017). Quando o cirurgião opta por anastomose do pâncreas com o estômago, como a secreção pancreática é inativada devido contato direto com o conteúdo ácido, há necessidade de maior quantidade de enzimas (PETZEL, 2017).

O controle do tratamento deve ser basicamente clínico; não se justifica pesquisa de EL-1. Se a ingestão for adequada e a dose de enzimas ajustada às necessidades, haverá melhora da função intestinal, redução da esteatorreia, além de recuperação progressiva do peso e da qualidade de vida (SABATER, 2016; GOESS, 2016). Se não estiver melhorando há necessidade de avaliação que pode ser complexa, incluindo: recidiva do câncer, complicações da operação (estenose da anastomose pancreática,

gastroparesia) e repercussões da operação (dismotilidade gastrointestinal, supercrescimento bacteriano intestinal, entre várias outras). Como exemplo – mesmo com produção adequada de enzimas pancreáticas, evidenciada por dosagem normal de EL-1, um paciente pode ter má digestão devido assincronia no trato digestivo (PETZEL, 2017).

O avanço na técnica operatória, especialmente com o acesso minimamente invasivo, e o aprimoramento dos cuidados perioperatórios têm melhorado o prognóstico e possibilitado, inclusive, mudança na indicação cirúrgica. A pancreatectomia total era praticamente proibitiva há algumas décadas devido à dificuldade para controle da IPE e, principalmente, do diabetes no pós-operatório. A evolução atual tem sido bem diferente. Um estudo recente mostrou resultados semelhantes quando se comparou DP e pancreatectomia total para tratamento de pacientes com tumores periampulares. Os autores sugerem que em casos selecionados a pancreatectomia total pode ser tratamento alternativo para pacientes com anastomose pancreática de risco elevado (HEMPEL, 2021).

Tem sido demonstrado um período crítico de imunossupressão pós-operatória, considerado uma janela para proliferação de células cancerosas ou para despertar células malignas adormecidas, responsável pelo aparecimento precoce de recidiva local ou metástases. A intensidade e duração deste período depende da extensão do trauma cirúrgico e varia de poucos dias a seis meses. Para alguns pesquisadores, este período crítico pode ser transformado em janela de oportunidade, desde que se apliquem terapias adequadas. Algumas são complexas, a maioria ainda em estudo, e atuam em componentes específicos da resposta imune; outras já são empregadas, como o protocolo ERAS/ACERTO, mas seu papel na resposta imunológica, apesar de comprovado, é pouco divulgado (TANG, 2020). É possível que este objetivo seja também alcançado com a recuperação rápida do estado nutricional e, para isto, é necessário alimentação adequada, enzimas pancreáticas e atividades físicas.

Estudo realizado no Ersta Hospital, em Estocolmo – Suécia, demonstrou que é possível aumentar o tempo livre de doença, reduzindo a imunossupressão pós-operatória.

Foram analisados 911 pacientes, todos com ressecção para tratamento de câncer

colorretal. O risco de morte em 5 anos reduziu 42% nos doentes que tiveram aderência $\geq 70\%$ aos componentes do protocolo ERAS (GUSTAFSSON, 2016). Uma análise *post hoc* mostrou que a TREP após DP para tratamento de tumores malignos periampulares, melhorou a sobrevida. O resultado foi mais evidente nos pacientes com diâmetro do ducto pancreático ≥ 3 mm (ROBERTS, 2017).

Como apenas 15% a 20% dos pacientes têm câncer pancreático ressecável, existem muitos doentes que sequer são operados e outros que recebem um procedimento cirúrgico paliativo. Em serviço de referência na Inglaterra, 40% chegam sem possibilidade de qualquer tratamento ativo (CARNIE, 2021.b). Nestes pacientes a prevalência de IPE varia entre 66% e 92% e a função pancreática reduz cerca de 10% a cada mês (PERBTANI, 2019). Não há necessidade de testes diagnósticos de IPE e a TREP deve ser indicada para todos os pacientes, de acordo com três consensos: NICE guideline 2018, UK guideline 2021 (PHILLIPS, 2021) e International Group on Pancreatic Surgery (GIANOTTI, 2018). É indispensável orientar a alimentação e/ou a terapia nutricional considerando o procedimento paliativo realizado.

Um estudo antigo demonstrou que a TREP (50.000 U de lipase nas principais refeições e 25.000 nos lanches) estabiliza o peso, melhora a alimentação e reduz a frequência de evacuações, após drenagem biliar com endoprótese, em pacientes com câncer irressecável da cabeça do pâncreas (BRUNO, 1998). Grande estudo retrospectivo realizado no Reino Unido avaliando pacientes com câncer pancreático, encontrou tempo médio de sobrevida 262% maior naqueles que receberam enzimas pancreáticas, independente do tratamento ser cirúrgico, quimioterápico ou nenhum deles (ROBERTS, 2019).

Um congresso internacional para especialistas em oncologia geriátrica, realizado no final de 2019 em Manchester - Inglaterra, discutiu o câncer hepatobiliopancreático em idosos. Um editorial sobre o evento deixou mensagem final importante, aplicável para o paciente com ACDP: "Proteger o paciente vulnerável do excesso de tratamento e, ao mesmo tempo, garantir que os aptos tenham acesso adequado a todas as opções

terapêuticas, independentemente de sua idade, é desafiador, mas imperativo” (CARINO, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O prognóstico do adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) é ruim. Quando os pacientes procuram o médico cerca de 80% têm doença localmente avançada ou metástases à distância.

A evolução dos enfermos com ACDP tem melhorado como resultado do desenvolvimento da técnica operatória, tratamento interdisciplinar das complicações pós-operatórias e abordagem oncológica multimodal.

A cirurgia inicial (“*upfront*”) com quimioterapia adjuvante é considerada o tratamento de escolha. Existe tendência atual para aumentar a indicação de quimioterapia neoadjuvante inclusive para os tumores ressecáveis.

A mortalidade pós-operatória reduziu muito, tornando-se inferior a 5% nos centros especializados. Mas, mesmo nestes centros, existe um número elevado de complicações pós-operatórias, ocorrendo em torno de 40% dos casos. O aumento da sobrevida é menor do que o alcançado em outros tumores sólidos.

Algumas condutas podem cooperar para melhorar o prognóstico. Grupos especializados têm destacado a importância da insuficiência pancreática exócrina (IPE), pois sua prevalência é elevada, relaciona-se com complicações, mortalidade e qualidade de vida, e existe tratamento eficaz.

A incidência de IPE no pré-operatório varia entre 20% e 44% nos tumores ressecáveis e entre 66% e 94% nos irressecáveis; entre 50% e 100% após duodenopancreatectomias e entre 0 e 42% após pancreatectomias distais.

Existem vários mecanismos para explicar a IPE nos ACDP, incluindo obstrução do ducto pancreático, atrofia secundária à obstrução e fibrose pancreática induzida pelo tumor. A fisiopatologia da IPE pós-operatória é mais complexa. As operações podem ter efeito benéfico, melhorando a insuficiência pancreática exócrina por remover a doença primária e restaurar a patência do ducto pancreático, mas podem ter efeitos opostos, dependendo das condições do pâncreas remanescente, estruturas ressecadas e forma de reconstituição do trânsito digestivo. Na maioria dos casos a IPE se agrava no pós-operatório.

O diagnóstico da IPE pode ser difícil, pois os sinais e sintomas são inespecíficos e associados à doença básica (câncer) ou repercussões da operação pelo paciente e

pelo médico; as manifestações da esteatorreia podem ser discretas nos casos mais leves ou mascaradas quando o paciente alimenta pouco e/ou evita a ingestão de gordura.

A terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP) é a base do tratamento da IPE. Além da dose adequada e uso correto, como atuam na digestão e absorção dos alimentos, o sucesso do tratamento implica em oferta adequada de energia e nutrientes. Recomenda-se alimentação balanceada, evitando dietas hipolipídicas e ricas em fibras, distribuídas em várias ingestões, com pequenos volumes de alimentos.

Em consenso publicado em 2021, no Reino Unido, os autores concluíram que não há necessidade de avaliação rotineira da elastase fecal-1, mas indicam a reposição de enzimas pancreáticas para todos os pacientes, tanto no pré e no pós-operatório, quanto para os irressecáveis. O uso rotineiro da TREP no pré-operatório não é indicado em outros consensos, mas no pós-operatório sim.

Para estes doentes recomenda-se dose superior à usada na pancreatite crônica, iniciando com 50.000-75.000 U de lipase nas principais refeições e 25.000-50.000 nos lanches, e ajustando de acordo com a evolução dos sintomas, características das fezes e do estado nutricional. Nos primeiros dias de pós-operatório, como existe tendência para ingestão insuficiente e progressão da consistência dos alimentos, é mais prudente iniciar com 20.000 U de lipase nas refeições e 5.000 nos lanches.

Como existe tendência para intensificar a prescrição de quimioterapia neoadjuvante e os pacientes têm vários fatores de risco cirúrgico, incluindo a desnutrição que está presente em 80% dos casos, a recomendação de pré-habilitação para os doentes com ACDP deverá expandir-se. Há necessidade de diagnóstico anatomopatológico, drenagem da via biliar nos doentes com icterícia obstrutiva e tratamento da desnutrição, que deve incluir a TREP.

Estudos recentes têm analisado a evolução tardia de pacientes submetidos a ressecções pancreáticas para tratamento de câncer, doenças pré-malignas e benignas. Demonstram a permanência ou até agravamento de desnutrição, perda de peso e manifestações de IPE vários anos após a operação. A IPE pode manter-se por muito tempo ou surgir tardiamente.

Aderência ao maior número possível de elementos do protocolo ERAS/ACERTO, incluindo o acesso minimamente invasivo quando indicado e factível, recuperação nutricional incluindo TREP por pelo menos seis meses, e atividades físicas orientadas por profissionais especializados, podem reduzir a imunossupressão pós-operatória e aumentar o tempo livre de doença, resultado já comprovado em outras operações, principalmente nas ressecções para tratamento do câncer colorretal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afghani E, Sinha A, Singh VK. **An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis.** Nutr Clin Pract 2014;29: 295-311.

Aiolfi A, Lombardo F, Bonnitta G, Danelli P, Bona D. **Systematic review and update network meta-analysis comparing open, laparoscopic, and robotic pancreatoduodenectomy.** Updates Surg;73(3):909-22.

Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, Holmquist F, Stureson C, Williamsson C et al. **Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow.** Future Oncol 2016;12(16):1929046.

Ausania F, Senra P, Meléndez R, Caballeiro R, Sandini M, Honselmann KC, Birnbaum DJ, et al. **Preoperative biliary stenting and major morbidity after pancreatoduodenectomy: does elapsed time matter? The FRAGERITA Study Group.** Ann Surg 2018;268(5):808-14.

Barkin JA, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H et al. **Frequency of appropriate use of pancreatic enzyme replacement therapy and symptomatic response in pancreatic cancer patients.** Pancreas 2019;48(6):780-6.

Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. **Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature.** Dig Liver Dis 2015 Dec;47(12):1013-20.

Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, Magro A, Gabbrielli A, Cabrini G, Moser L. **Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection.** Pancreatology 2013, 13, 38–42.

Beger HG, Mayer B, Poch B. **Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – Results of a systematic review and meta-analysis.** HPB 2020;22(6):809-20.

Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, Capretti G, Greco M, Balzano G et al. **Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy.** World J Surg 2014;38(11):2960-6.

Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. **Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region.** Gut 1998;42(1):92–6.

Bula Creon® pancreatina. Disponível em <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/creon.pdf>

Burkhardt RA, Gerber SM, Tholey RM, Lamb KM, Somasundaram A, McIntyre CA et al. **Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection.** J Gastrointest Surg. 2015;19(2):217-225.

Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. **Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management.** Clin Exp Gastroenterol 2019;21:12:129-39.

Carino NL. **Improving outcomes in senior patients with HPB malignancies: Editorial.** Eur J Surg Oncol 2021;47(3 Pt A):491.

Carnie LE, Farrell K, Barratt N, Abraham M, Gillespie L, Satyadas T et al. **Pancreatic enzyme replacement therapy for patients diagnosed with pancreaticobiliary**

cancer: Validation of an algorithm for dose escalation and management. Pancreas 2021;50(9):1254-9.

Carnie LE, Lamarca A, Vaughan K, Kapacee ZA, McCallum L, Backen A et al. **Prospective observational study of prevalence, assessment and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in patients with inoperable pancreatic malignancy (PANcreatic cancer Dietary Assessment (PanDa): a study protocol.** BMJ Open 2021;11(5):e042067.

Del Castillo CF (2022). **Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer.** In: Tanabe KK, Howell DA, Jaffe T (Ed.). Acessado em setembro 09, 2022, por https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer?search=pancreatic%20cancer%20and%20pancreatic%20exocrine%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=30~150&usage_type=default&display_rank=30

Dimagno EP, Malagelada JR, Go VL. **The relationship between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man.** Mayo Clinic Proceedings 1979;54(3):157-62.

DiMugno EP, Malagelada Acher AW, Bleicher J, Cannon A, Scaife C. **Advances in surgery for pancreatic cancer.** Gastrointest Oncol 2018;9(6):1037-1043.

Dominguez-Muñoz, J.E. **Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency.** Curr Opin Gastroenterol 2018;34(5): 349–354.

Dominguez-Muñoz JE. **Management of pancreatic exocrine insufficiency.** Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(5):455-459.

Dudeja V, Rose JB, Jensen EH, Vickers SM. Exocrine pancreas. In: Sabiston **Textbook of Surgery.** 20^a edition: Elsevier, 2019. Chapter 56, p. 1528-65.

Fahlbusch T, Luu AM, Höhn P, Klinger C, Werner J, Keck T et al. **Impact of pylorus preservation on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy-analysis of 5,000 patients based on the German StuDoQ|Pancreas-Registry.** Gland Surg 2022;11(1):67-76.

Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C et al. **The gut microbiome in patients with chronic pancreatitis is characterized by significant dysbiosis and overgrowth by opportunistic pathogens.** Clin Transl Gastroenterol 2020 Sep;11(9):e00232.

Fry BT, Smith ME, Thumma JR, Ghaferi AA, Dimick JB. **Ten-year trends in surgical mortality, complications, and failure to rescue in Medicare beneficiaries.** Ann Surg 2020;271(5):855-61.

Galvão-Alves J. **II Diretriz Brasileira em pancreatite crônica e artigos comentados.** GED gastroenterol endosc dig 2017;36(Supl. 1):1-66.

Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J et al. **The impact of positive resection margins on survival and following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma.** *Ann Surg.* 2019;269(3):520-529.

Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A et al. **Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Group on Pancreatic Surgery (ISGPS).** *Surgery* 2018;164(5):1035-48.

Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Saah RM, Cao HSP et al. **Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection.** *Nutrients* 2017;9(3):243.

Glant J, Waters J, House M, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA et al. **Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma?** *Surgery* 2011;150(4):607–16.

Goess R, Ceyhan GO, Friess H. **Pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery.** *Panminerva Med* 2016 Jun;58(2):151-9).

Gustafsson UO, Opperstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. **Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study.** *World J Surg* 2016;40(7):1741-7.

Heinrich S, Lang H. **Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: definitions and benefits.** *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1622.

Hempel S, Oehme F, Tahirukaj E, Kolbinger FR, Müsle B, Welsch T et al. **More is more? Total pancreatectomy for periampullary cancer as an alternative in patients with high-risk pancreatic anastomosis: A propensity score-matched analysis.** *Ann Surg Oncol* 2021;28(13):8309-8317.

Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, Picozzi VJ et al. **Pancreas cancer-associated weight loss.** *Oncologist.* 2019;24(5):691–701.

Hirshberg Foundation for Pancreatic Cancer Research. **Pancreatic cancer - Treatment options: Surgery.** Disponível em: < <https://pancreatic.org/pancreatic-cancer/treatment-options/surgery/>>. Acesso em: 10 de Set. de 2022.

Hyder O, Dodson RM, Nathan H, Schneider EB, Weiss MJ, Cameron JL et al. **Influence of patient, physician, and hospital factors on 30-day readmission following pancreatoduodenectomy in United States.** *JAMA Surg* 2013;148(12):1095-102.

Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis PP, Kocher HM. **A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving**

pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. Eur J Surg Oncol 2008;34(11):1237-45.

Kang CM, Lee JH. **Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy.** World J Gastroenterol 2015;21(19):5794-804.

Kang J, Park JS, Yoon DS, Kim WJ, Chung HY, Lee SM, Chang N. **A study on the dietary intake and the nutritional status among the pancreatic cancer surgical patients.** Clin Nutr Res 2016;5(4):279-89.

Kang MJ, Kim S-W. **Current status and perspectives of the future of pancreatic surgery: Establishment of evidence by integration of "art" and "science".** Ann Gastroenterol Surg 2021;5(6):738-746.

Karim SAM, Abdulla KS, Abdulkarim QH, Rahim FH. **The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study.** Int J Surg 2018 Apr;52:383-7.

Karunakaran M, Barreto SG. **Surgery for pancreatic cancer: current controversies and challenges.** Future Oncol 2021;17(36):5135-62.

Kato H, Nakao A, Kishimoto W, Nonami T, Harada A, Hayakawa T, Takagi H. **¹³C-labeled trioctanoin breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy.** Am J Gastroenterol 1993;88(1):64-9.

Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG et al. **Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline.** J Clin Oncol 2016;34(21):2541-56.

Klaiber U, Hackert T, Neoptolemos JP. **Adjuvant treatment for pancreatic cancer.** Transl Gastroenterol Hepatol 2019 Apr 29;4:27.

Kokkinakis S, Kritosotakis EI, Maliots N, Karageorgiou I, Chysos E, Lasithiotakis K. **Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis.** Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2022;S1499-3872(22)00118-7.

Kuroki N, Ono Y, Sato T, Inoue Y, Oba A, Ito H et al. **Long-term outcome of patients with postoperative refractory diarrhea after tailored nerve plexus dissection around the major visceral arteries during pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer.** World J Surg 2022 May;46(5):1172-82.

Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, Bjørnbeth BA, Cvancarova M, Edwin B et al. **Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma - A population-based cohort study.** Acta Oncol. 2016;55(3):265-77.

Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, Hammel P, Belghiti J, Ruszniewski P. **Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following**

pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. Br J Surg 2000;87(4):434-8.

Leyendecker, John R. **Atlas of Basic Surgical Procedures.** Radiology Key. 06 de Mar de 2016. Disponível em: < <https://radiologykey.com/atlas-of-basic-surgical-procedures/>>. Acesso em: 01 de Fev de 2022.

Longnecker, Daniel S. 2021. **Anatomy and Histology of the Pancreas.** *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2021.01.

Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M et al. **Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recommendations 2019.** World J Surg 2020;44(7):2056-2084.

Luu AM, Braumann C, Belyaev O, Janot-Matuschek M, Rudolf H, Praktiknjo M, Uhl W. **Long-term survival after pancreaticoduodenectomy in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head.** Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2021;20(3):271-278.

Lwin TM, Leigh N, Iskandar ME, Steele JG, Wayne MG, Cooperman AM. **Rare, uncommon, and unusual complications after pancreaticoduodenal resection.** Surg Clin North Am 2018;98(1):87-9.

Merz V, Mangiameli D, Zecchetto C, Quinzii A, Pietrobono S, Messina C et al. **Predictive biomarkers for a personalized approach in resectable pancreatic cancer.** Front Surg 2022;9:866173.

Minossi JG. Câncer de pâncreas, vesícula e vias biliares. In: Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. **Oncologia para a graduação.** 3ª ed. São Paulo: Lemar, 2013. p. 438-48.

Moffat GT, Epstein AS, O'Reilly EM. **Pancreatic cancer- A disease in need: Optimizing and integrating supportive care.** Cancer 2019;125(22):3927-35.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma.** Version 2.2017. 2017.

National Guideline A. National Institute for Health and Care Excellence: **Clinical Guidelines. Pancreatic Cancer in Adults: Diagnosis and Management;** National Institute for Health and Care Excellence: London, UK, 2018.

Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. **Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy.** J Surg Res 2011;171(2):473-8.

Neophytou H, Wangermez M, Gand E, Carretier M, Danion J, Riche DJ-P. **Predictive factors of endocrine and exocrine insufficiency after resection of a benign tumour of the pancreas.** Ann Endocrinol 2018;79(2):53-61.

Nießen A, Hackert T. **State-of-the-art surgery for pancreatic cancer.** Langenbecks Arch Surg 2022;407(2):443-450.

Okabe H, Yamashita Y-I, Inoue R, Kinoshita S, Itoyama R, Yusa T et al. **Postoperative nonalcoholic fatty liver disease is correlated with malnutrition leading to an unpreferable clinical course for pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy.** Surg Today 2020;50(2):193-9.

Oncohemakey. **Pancreatic Enucleation: Enucleation of Pancreatic Tumor.** 14 de Jul de 2017. Disponível em: <<https://oncohemakey.com/pancreatic-enucleation/>>. Acesso em: 10 de Nov. de 2022.

Ouviña R, Casal-Nuñez E. **Prehabilitation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial.** Rev Esp Enferm Dig 2019;111(8):603-8.

Paik KY, Chung JC. **Reappraisal of clinical indication regarding total pancreatectomy: can we do it for the risk gland?** Langenbecks Arch Surg 2021;406(6):1903-8.

Papageorge MV, Geus SWL, Woods AP, Ng SC, McAneny D, Tseng JF et al. **The effect of hospital versus surgeon volume on short-term patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a SEER-Medicare analysis.** Ann Surg Oncol 2022;29(4):2444-2451.

Park W, Chawla A, O'Reilly EM. **Pancreatic cancer: A review.** JAMA 2021;326(9):851-62.

Partelli S, Frulloni L, Minniti C, Bassi C, Barugola G, D'Onofrio M et al. **Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer.** Dig Liver Dis. 2012;44(11):945–951.

Passeri MJ, Baker EH, Siddiqui IA, Templin MA, Matinie JB, Vrochides D, Iannitti DA. **Total compared with partial pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: assessment of resection margin, readmission rate, and survival from the U.S. National Cancer Database.** Curr Oncol 2019;26(3):e346-e356.

Pathanki AM, Attard JA, Bradley E, Powell-Brett S, Dasari BVM, Isaac JR et al. **Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management.** World J Gastrointest Pathophysiol 2020;11(2):20-31.

Perbtani Y, Forsmark CE. **Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency.** F100Res 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991.

Petzel MQB, Hoffman L. **Nutrition implications for long-term survivors of pancreatic cancer surgery.** Nutr Clin Pract 2017;32(5):588-98.

Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Fave GD, Falconi M, **Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group.** Exocrine pancreatic

insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. World J Gastroenterol 2013;19(44):7930-46.

Pezzilli R, Capurso G, Falconi M, Frulloni L, Macarri G, Costamagna G et al. **The applicability of a checklist for the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency: Results of the Italian exocrine pancreatic insufficiency registry.** Pancreas 2020, 49(6):793–798.

Phillips ME. **Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection.** Pancreatology 2015; 15:449-455.

Phillips ME, Berry A, Gettle. **Pancreatic exocrine insufficiency and enteral feeding: A practical guide with case studies.** Parrish CR, Series Editor. Nutrition issues in gastroenterology, Series #181, 2018. Disponível em <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2018/11/Pancreatic-Insufficiency-November-18.pdf>

Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, Kumar R. **Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines.** BMJ Open Gastroenterol 2021;8(1):e000643.

Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, Miguel A et al. **Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage.** Clin Transl Oncol 2005;7(5):189-97.

Powell-Brett S, Pande R, Roberts KJ. **Achieving ‘marginal gains’ to optimize outcomes in resectable pancreatic cancer.** Cancers 2021;13(7):1669.

Ratnayake B, Pendharkar SA, Connor S, Koea J, Sarfati D, Dennett E et al. **Patient volume and clinical outcome after pancreatic cancer resection: A contemporary systematic review and meta-analysis.** Surgery 2022;172(1):273-83.

Rezende AQM, Dutra JPS, Gestic MA, Utrini MP, Callejas-Neto F, Chaim EA, Cazzo E. **Duodenopancreatectomia: impacto da técnica nos resultados operatórios e mortalidade cirúrgica.** ABCD Arq Bras Cir Dig 2019;32(1):e1412.

Robatel S, Schenck M. **Current limitations and novel perspectives in pancreatic cancer treatment.** Cancers 2022;14(4):985.

Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, Angelico R, Dasari BVM, Coldham CA, Marudanayagam R, Sutcliffe RP, Muiesan P, Isaac J, Mirza DF. **Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy.** HPB 2017;19(10):859–867.

Roberts KJ, Bannister CA, Schrem H. **Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: results of a population based study.** Pancreatology 2019;19(1):114–21.

Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, et al. **Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery.** *Ann Surg* 2016;264(6):949–958.

Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R et al. **A multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer.** *Pancreas* 2018;47(7):800–6.

Schüncke M, Schulte E, Schumacher U. **Prometheus.** Georg Thieme Verlag, 2005. p (308) - (309).

Seiler, C.M.; Izbicki, J.; Varga-Szabó, L.; Czako, L.; Fiók, J.; Sperti, C.; Lerch, M.M.; Pezzilli, R.; Vasileva, G.; Pap, A.; et al. **Randomised clinical trial: A 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. Minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension.** *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013, 37, 691–702.

Shah KP, Baugh KA, Brubaker LS, Van Buren G 2nd, Villafane-Ferriol N, McElhany AL et al. **Long-term assessment of pancreatic function after pancreatectomy for cystic neoplasms.** *J Surg Res* 2020 Mar;247:547-55.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. **Cancer statistics, 2021.** *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.

Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. **A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor.** *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):e43–e46.

Sikkens ECM, Cahen DL, de Witt J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. **Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function.** *Br J Surg* 2014;101(2):109-13.

Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. **Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency.** *World J Gastroenterol* 2017;23(39):7059–7076.

Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. **Optimizing the outcomes of pancreatic surgery.** *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):11-26.

Sun Y-M, Wang Y, Mao Y-X, Wang W. **The safety and feasibility of enhanced recovery after surgery in patients undergoing pancreatoduodenectomy: An updated meta-analysis.** *Biomed Res Int* 2020;7401276.

Suriawinata A. **Pathology of exocrine pancreatic neoplasms.** In: Goldberg RM, Savarese DMF (Ed.). *Acessado em setembro 14, 2022, por* https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-exocrine-pancreatic-neoplasms?search=pancreatic%20cancer%20pathology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Tang F, Tie Y, Tu C, Wei X. **Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies.** Clin Transl Med 2020;10(1):199-223.

Tel Aviv Medical Clinic. **General surgery: General surgery Division - Pancreatic Cancer - Central Pancreatectomy.** Disponível em: <<https://tamc.co.il/en/article/central-pancreatectomy/>>. Acesso em: 10 de Nov. de 2022.

Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M et al. **Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS).** Surgery 2014;156(3):591-600.

Tseng DS, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, van Santvoort HC. **Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: A systematic review.** Pancreas 2016, 45, 325–330.

Vreeland TJ, Katz MHG. **Timing of pancreatic resection and patient outcomes: Is there a difference?** Surg Clin N Am 2018;98 (1):57–71.

Vujasinovic M, Valente R, Chiaro DM, Permert J, Löhr J-M. **Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer.** Nutrients 2017 Feb 23;9(3):183.

Woo SM, Joo J, Kim SY, Park S-J, Han S-S, Kim TH et al. **Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial.** Pancreatology 2016;16(6):1099–105.

Yoon BY, Ang SM, Alabd A, Furlong K, Yeo CJ, Lavu H, Winter JM. **Pancreatic cancer-associated diabetes is clinically distinguishable from conventional diabetes.** J Surg Res 2021;261: 215-25.

Zhang BH, Ghazi FS, Simunovis M, Pinto-Sanchez MI, Serrano PE. **Weight loss following hepatopancreatobiliary surgery. How much is too much? A retrospective cohort study.** Surg Innov 2022;29(2):195-202.

Zhao R, Chang Y, Wang X, Zhang P, Zhang C, Lian P. **Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus standard pancreaticoduodenectomy in the treatment of duodenal papilla carcinoma.** Oncol Lett 2018;15(5):6368-76.

