RICARDO SATO UEMURA

**Coledocoduodenostomia ou
hepaticogastrostomia ecoguiadas nas
obstruções biliares malignas: metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida
Artifon

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Uemura, Ricardo Sato

Coledocoduodenostomia ou hepaticogastrostomia ecoguiadas nas obstruções
bilíares malignas : metanálise / Ricardo Sato Uemura -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Everson Luiz de Almeida Artifon.

Descritores: 1.Colestase 2.Endossoneografia 3.Drenagem biliar
4.Coledocoduodenostomia 5.Hepaticogastrostomia 6.Revisão 7.Metanálise

USP/FM/DBD-355/17

*“A lei da mente é implacável. O que
você pensa, você cria; o que você
sente, você atrai; o que você acredita,
torna-se realidade”.*

Buda

Aos meus queridos pais, Tsuneo e Sumiko,
meus grandes exemplos de vida.

À minha amada esposa Karime, meu amor,
maior incentivadora e companheira da vida.

Aos meus amados filhos, Isabela e Rafael,
minhas maiores riquezas. Motivo para eu
sempre seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, orientador desta tese, pesquisador incansável e grande incentivador para o meu crescimento profissional. Minha imensa gratidão pela oportunidade e ajuda.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, endoscopista de renome internacional, meu grande mestre e exemplo de profissional. Minha eterna gratidão pelos ensinamentos e amizade.

Ao Dr. Shinichi Ishioka, um dos pioneiros na endoscopia digestiva do Brasil, pela amizade e ensinamentos que vão além da medicina.

Ao Dr. Muhammad Ali Khan, *gastroenterology fellow of University of Tennessee*, pela ajuda nas análises estatísticas, elaboração e publicação do estudo.

Aos médicos assistentes, colegas e estagiários do serviço de endoscopia gastrointestinal do HC-FMUSP, pela minha formação e amizade.

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho e médicos assistentes do serviço de endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), pela amizade, ensinamentos e contribuição no meu crescimento profissional.

Aos colegas do serviço de endoscopia do Hospital Ana Costa (Santos-SP), pela amizade e apoio.

Às Sra. Maria Helena Vargas e Sra. Priscilla Vargas Azevedo de Lima pela revisão e formatação desta tese.

À secretaria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Eliane Falconi Monico Gazetto, pela disponibilidade e ajuda.

A todos os meus familiares e amigos que me apoiaram e incentivaram nesse projeto.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Histórico	9
3.2	Técnicas de Drenagem Biliar Ecoguiada.....	11
3.2.1	Coledocoduodenostomia.....	12
3.2.2	Hepaticogastrostomia.....	17
3.2.3	Técnica de <i>rendez-vous</i>	20
3.2.4	Técnica anterógrada	22
4	MÉTODOS	23
4.1	Protocolo e Registro	24
4.2	Crterios de Elegibilidade	25
4.3	Fontes de Informaçã.....	25
4.4	Pesquisa.....	26
4.5	Seleção dos Estudos	26
4.6	Itens dos Dados.....	27
4.7	Riscos de Vieses nos Estudos Individuais	27
4.8	Síntese de Dados e Análise Estatística	28
5	RESULTADOS.....	29
5.1	Seleção dos Estudos	30
5.2	Características dos Estudos.....	31
5.3	Risco de Vieses em Estudos Individuais	34
5.4	Síntese dos Resultados.....	34
5.4.1	Sucesso técnico	34
5.4.2	Sucesso clínico	36
5.4.3	Eventos adversos do procedimento	37
5.4.4	Duração do procedimento	41
5.4.5	Sobrevida	42
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	52
8	ANEXOS	54
9	REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDS	- Coledocoduodenostomia
CDS-USE	- Coledocoduodenostomia guiada por ultrassom endoscópico
CENTRAL	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CPRE/ERCP	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DB-USE	- Drenagem biliar guiada por ultrassom endoscópico
DTBP	- Drenagem transhepática biliar percutânea
EMBASE	- Excerpta Medica data BASE
EUS-BD	- Drenagem biliar guiada por ultrassom endoscópico
HGS	- Hepaticogastrostomia
HGS-USE	- Hepaticogastrostomia guiada por ultrassom endoscópico
IC/CI	- Intervalo de Confiança
LILACS	- Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NOS	- Escala de Newcastle-Ottawa
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PAF	- Punção por agulha fina
PMAE	- Prótese metálica autoexpansível
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RevMan	- <i>Review Manager</i>
SCOPUS	- Base de dados da Elsevier
USE	- Ultrassom endoscópico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem endoscópica da infiltração tumoral no duodeno	12
Figura 2 - Imagem ecoendoscópica setorial demonstrando a dilatação de via biliar extra-hepática.....	14
Figura 3 - Punção com agulha fina (seta) em ducto colédoco dilatado	14
Figura 4 - Passagem de fio-guia em via biliar com injeção de contraste	15
Figura 5 - Imagem endoscópica da confecção de fístula em bulbo duodenal com passagem do fio-guia	15
Figura 6 - Imagem endoscópica do bulbo duodenal com a liberação da prótese biliar metálica	16
Figura 7 - Imagem radiológica após liberação da prótese em via biliar	16
Figura 8 - Imagem ecoendoscópica da dilatação da via biliar intra-hepática	17
Figura 9 - Imagem ecoendoscópica da punção com agulha fina em via biliar intra-hepática	18
Figura 10 - Imagem da colangiografia com dilatação da via biliar intra-hepática	18
Figura 11 - Imagem radiológica da liberação da prótese biliar metálica	19
Figura 12 - Imagem endoscópica final da prótese biliar em corpo gástrico	19
Figura 13 - Imagem radiológica da passagem do fio guia através da estenose	20
Figura 14 - Imagem endoscópica do fio guia transpapilar.....	21
Figura 15 - Imagem radiológica da introdução da prótese biliar.....	21
Figura 16 - Imagem radiológica da prótese biliar metálica	22
Figura 17 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos.....	32
Quadro 2 - Avaliação da qualidade dos estudos.....	34
Quadro 3 - Tipos de eventos adversos	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Forest plot</i> - sucesso técnico	35
Gráfico 2 - <i>Funnel plot</i> - sucesso técnico	35
Gráfico 3 - <i>Forest plot</i> - sucesso clínico	36
Gráfico 4 - <i>Funnel plot</i> - sucesso clínico.....	37
Gráfico 5 - <i>Forest plot</i> - eventos adversos.....	39
Gráfico 6 - <i>Funnel plot</i> - eventos adversos.....	39
Gráfico 7 - Eventos adversos da CDS-USE	40
Gráfico 8 - Eventos adversos da HGS-USE	40
Gráfico 9 - <i>Forest plot</i> - duração do procedimento	41
Gráfico 10 - <i>Forest plot</i> - sobrevida	42

RESUMO

Uemura RS. *Coledocoduodenostomia ou hepaticogastrostomia ecoguiadas nas obstruções biliares malignas: metanálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: os tumores biliopancreáticos geralmente são diagnosticados num estágio avançado sem condições de ressecção cirúrgica. A drenagem biliar por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o padrão ouro no tratamento paliativo desses pacientes. Entretanto, em alguns casos a CPRE pode falhar. A drenagem biliar guiada por ultrassom endoscópico (DB-USE) surgiu como uma alternativa nesses casos de falha da CPRE. Os dois métodos principais para a DB-USE são a coledocoduodenostomia (CDS) e a hepaticogastrostomia (HGS). Porém, não existe um consenso sobre a melhor das duas técnicas. Portanto, realizamos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar esses dois principais métodos de DB-USE. **Métodos:** uma revisão sistemática foi conduzida utilizando-se as bases de dados eletrônicas Medline, EMBASE, Cochrane, Scopus e LILACS. Foram selecionados estudos comparando a CDS com a HGS em pacientes com obstrução biliar maligna com falha na CPRE. Os riscos de vieses foram avaliados pela escala de Jadad para os ensaios clínicos randomizados e pela Newcastle Ottawa Scale para os estudos de coorte. Os dados dos estudos foram extraídos segundo os seguintes desfechos: sucesso técnico, sucesso clínico, eventos adversos, sobrevida e tempo do procedimento. A análise estatística foi realizada utilizando-se os softwares RevMan 5 e Comprehensive Meta-Analysis. **Resultados:** Foram selecionados 10 estudos, sendo dois ensaios clínicos randomizados, dois estudos prospectivos e seis estudos retrospectivos. Um total de 434 pacientes foram incluídos na metanálise: 208 submetidos a drenagem biliar via HGS e os 226 restantes submetidos a CDS. O sucesso técnico para a

CDS-USE e HGS-USE foi de 94,1% e 93,7%, respectivamente, não apresentando significância estatística (OR = 0,96, IC 95% = 0,39, 2.33). O sucesso clínico foi de 88,5% na CDS-USE e 84,5% na HGS-USE. Não foi observada diferença nos dois grupos (OR = 0,76, IC 95% = 0,42, 1.35). Em relação aos eventos adversos, também não foi identificada diferença estatística (OR = 0,97, IC 95% = 0,60, 1.56). A diferença entre as médias do tempo de procedimento foi de -2,69 (-4,44, -0,95). Portanto, a CDS-USE foi dois minutos mais rápido. Em relação à sobrevida após o procedimento, a diferença entre as médias foi de 39,5 (-9,75, 88,93). Porém, essa análise foi limitada devido a alta heterogeneidade ($I^2=97\%$). Conclusão: A CDS-USE e a HGS-USE apresentam equivalentes eficácia e segurança. Ambas as técnicas estão associadas a uma alta taxa de sucesso técnico e clínico. A escolha da técnica deve ser baseada na experiência do endoscopista e também pela anatomia do paciente. Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para comparar os dois procedimentos.

Descritores: colestase; endossonografia; drenagem biliar; coledocoduodenostomia; hepaticogastrostomia; revisão; metanálise

ABSTRACT

Uemura RS. *EUS guided choledochoduodenostomy or hepaticogastrostomy in malign biliary obstruction: meta-analysis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Background and Aims: Biliopancreatic tumors are usually diagnosed at an advanced stage without conditions of surgical resection. Biliary drainage by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the gold standard in the palliative treatment of these patients. However, in some cases ERCP may fail. Endoscopic ultrasound guided biliary drainage (EUS-BD) has emerged as an alternative in these cases of ERCP failure. The two main methods for EUS-BD are choledochoduodenostomy (CDS-EUS) and hepaticogastrostomy (HGS-EUS). However, there is no consensus if one approach is better than the other. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate these two main EUS-BD methods.

Methods: a systematic review was conducted using databases Medline, EMBASE, Cochrane, Scopus and LILACS. We selected studies comparing CDS and HGS in patients with malignant biliary obstruction with ERCP failure. Risks of bias were assessed by the Jadad scale for randomized clinical trials and by the Newcastle Ottawa Scale for cohort studies. The data from the studies were extracted according to the following outcomes: technical success, clinical success, adverse events, survival and procedure time. Statistical analysis was performed using the software RevMan 5 and Comprehensive Meta-Analysis.

Results: among the ten studies included in meta-analysis two were randomized clinical trials, RCT, two prospective and six retrospective. A total of 434 patients were included in the meta-analysis: 208 underwent biliary drainage via HGS-USE and the remaining 226 submitted to CDS-USE. The technical success for CDS-USE and HGS-USE was 94.1% and 93.7%, respectively, without statistical significance (OR =

0.96, IC 95% = 0.39, 2.33). Clinical success was 88.5% in CDS-USE and 84.5% in HGS-USE. No difference was observed in the two groups (OR = 0.76, IC 95% = 0.42, 1.35). In relation to adverse events, no statistical difference was identified (OR = 0.97, 95% CI = 0.60, 1.56). Pooled difference in means was -2.69 (-4.44, -0.95). Therefore CDS was about two minutes faster. Regarding the survival after the procedure, pooled difference in means was 39.5 (-9.75, 88.93). Therefore, this analysis was limited by considerable heterogeneity ($I^2=97\%$). Conclusion: EUS-CDS and EUS-HGS have equal efficacy and safety and are both associated with very high technical and clinical success. The choice of approach may be selected based on endoscopist's expertise and patient anatomy. Further prospective clinical trials are required to further compare the two procedures

Descriptors: cholestasis; endosonography; biliary drainage;
choledochoduodenostomy; hepaticogastrostomy; review;
meta-analysis

1 INTRODUÇÃO

Os tumores biliopancreáticos malignos geralmente são diagnosticados tardiamente num estadio avançado e com pior prognóstico. Nos Estados Unidos, cerca de 42.000 casos novos de câncer de pâncreas e 10.000 casos novos de câncer de vesícula biliar aparecem por ano. O prognóstico dos pacientes com câncer de pâncreas, vesícula biliar e colangiocarcinoma intra-hepático é de 2% a 5% de sobrevida em cinco anos. Os pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático exibem sobrevida de cinco anos em cerca de 12% a 15%. Estima-se anualmente aproximadamente 37.000 mortes por câncer de pâncreas e 3.000 mortes por câncer de vesícula biliar^{1,2}.

As principais causas são os tumores de pâncreas, colangiocarcinomas, tumores de vesícula, metástases e linfoadenomegalias. Dessa maneira, em muitos casos esses tumores já não podem ser ressecados quando diagnosticados, apresentando obstrução das vias biliares e em muitas vezes associadas à estenose gastroduodenal. Os principais sintomas são a icterícia, dor e perda de peso. Portanto, o tratamento paliativo tem uma grande importância na melhora clínica, qualidade de vida e sobrevida, visando basicamente o alívio da obstrução biliar, do esvaziamento gastroduodenal, além da melhora da dor.

Nos casos de obstrução biliar, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o padrão ouro para desobstrução das vias biliares

visando melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida^{3,4}. Entretanto, em alguns casos a drenagem biliar por CPRE não é eficaz, por não ser obtida a canulação da via biliar ou por drenagem biliar insuficiente. A falha da canulação pode ocorrer devido a obstrução maligna gastroduodenal que impede a passagem do duodenoscópio, tumores ampulares, divertículo periampular ou variação anatômica⁵. Tradicionalmente, nos casos de insucesso da drenagem por CPRE dos tumores biliares malignos os pacientes são encaminhados para realização de drenagem transhepática biliar percutânea (DTBP) ou cirurgia⁶⁻¹⁰. A DTBP apresenta uma alta taxa de sucesso, porém, necessita de uma drenagem externa que leva a um impacto negativo na qualidade de vida e apresenta complicações como retirada inadvertida do dreno, extravasamento de bile na pele, infecções como colangite e peritonite, pneumotórax e sangramento^{11,12}. Por outro lado, a operação só pode ser realizada numa parcela desses pacientes e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade^{13,14}.

Com a evolução do ultrassom endoscópico (USE) nas últimas três décadas, permitindo avaliar a árvore biliar associado à possibilidade de direcionar a punção por agulha fina (PAF) de determinadas estruturas, observou-se um grande crescimento do potencial terapêutico da ecoendoscopia. O desenvolvimento do aparelho de ecoendoscopia setorial permitiu a realização da neurólise do plexo celíaco para o controle da dor em pacientes com câncer de pâncreas e a drenagem de pseudocisto de pâncreas. Na última década, a drenagem biliar guiada por ultrassom endoscópico (DB-USE) com a colocação de prótese biliar, tem se difundido

como uma alternativa da drenagem biliar em casos de falha da CPRE. Num estudo multicêntrico com 208 pacientes, comparando-se a colocação de prótese metálica autoexpansível (PMAE) em obstrução maligna do ducto biliar comum distal por CPRE com a DB-USE, observou-se que ambas as técnicas apresentam eficácia e segurança equivalentes¹⁵. O sucesso técnico na colocação da PMAE foi de 94,23% na CPRE e de 93,26% na DB-USE. A frequência dos eventos adversos na CPRE e DB-USE foi de 8,65% em ambas as técnicas. A pancreatite ocorreu apenas após a CPRE (4,8% vs. 0, $p = 0,059$). O tempo de procedimento no grupo da CPRE e DB-USE foram similares (30,10 e 35,95, $p = 0,05$). Numa recente metanálise sobre a DB-USE, os sucessos técnico e clínico foram de 90% e 94%, respectivamente¹⁶.

A técnica da DB-USE apresenta duas vias principais de acesso para a drenagem biliar: a coledocoduodenostomia guiada por USE (CDS-USE) e a hepaticogastrostomia guiada por USE (HGS-USE). Na coledocoduodenostomia (CDS), é criada uma fístula para drenar a bile do ducto colédoco para o duodeno. Na HGS-USE uma prótese biliar é inserida no ducto hepático através do estômago, criando-se uma fístula para a drenagem da árvore biliar. As outras técnicas são a abordagem por *rendez-vous* e o acesso anterógrado. Existem diversos estudos comparando os dois métodos transluminais de DB-USE (CDS-USE e HGS-USE), porém, não existe um consenso sobre qual é a melhor das técnicas. Portanto, nós realizamos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar essas duas técnicas transluminais de DB-USE.

Devido ao elevado número de artigos publicados em todas as áreas médicas, há uma necessidade correspondente de avaliar criticamente e resumir as evidências disponíveis até o momento para que possam ser aplicadas adequadamente no atendimento do paciente. A medicina baseada em evidências é o uso consciente e criterioso das melhores evidências atualmente disponíveis para orientar as decisões no cuidado da saúde. As decisões clínicas devem se basear na totalidade das provas disponíveis, em vez de basear-se nos resultados de qualquer estudo ou ensaio individual¹⁷.

A revisão sistemática reúne todas as evidências empíricas que se encaixam em critérios de elegibilidade preestabelecidos para responder a uma pergunta de pesquisa específica, utilizando-se métodos claros e sistemáticos que são selecionados com o objetivo de minimizar o risco de viés e proporcionando resultados mais confiáveis, dos quais se podem extrair conclusões e tomar decisões. Dessa forma, a revisão sistemática depende, fundamentalmente, da qualidade dos estudos selecionados. A metanálise é a utilização de métodos estatísticos para resumir os resultados de estudos independentes. Ao combinar informações de todos os estudos relevantes, as metanálises podem fornecer estimativas mais precisas dos efeitos dos cuidados de saúde do que as derivadas dos estudos individuais incluídos numa revisão. As metanálises facilitam as investigações sobre a consistência das evidências entre os estudos e a exploração das diferenças entre os estudos¹⁸.

2 OBJETIVO

Comparar a drenagem biliar ecoguiada por meio da coledocoduodenostomia com a hepaticogastrostomia, verificando-se as taxas de sucesso técnico, sucesso clínico, eventos adversos, sobrevida e tempo do procedimento, utilizando-se de revisão sistemática da literatura e metanálise.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Histórico

O primeiro relato sobre o ultrassom endoscópico foi realizado em 1980¹⁹, e desde então, o USE assumiu um papel importante no diagnóstico e estadiamento de lesões gastrointestinais e biliopancreáticas. Heyder *et al.*²⁰ relataram o USE como um método complementar à ultrassonografia externa e à endoscopia. Takemoto *et al.*²¹ descreveram as vantagens do USE na detecção de lesões nas paredes do trato gastrointestinal e no estadiamento do câncer de esôfago e estômago, além de avaliar as lesões submucosas. Vilmann *et al.*²² relataram o primeiro caso de punção por agulha fina guiado por USE num caso de cistoadenoma na cabeça do pâncreas. Grimm *et al.*²³ realizaram a primeira drenagem de um pseudocisto de pâncreas guiada por USE e passagem de uma prótese *pigtail* de 10 Fr. Dessa forma, o USE associado à técnica de punção por agulha fina foi difundido no mundo inteiro como um método indispensável na realização de citologia, drenagem de pseudocisto e neurólise do plexo celíaco²⁴.

Em 1996, Wiesema *et al.*²⁵ relataram a primeira colangiografia guiada por USE em sete pacientes com falha na CPRE. O desenvolvimento dos ecoendoscópicos setoriais associado ao maior diâmetro do canal de trabalho permitiu a realização da primeira drenagem

biliar guiada por ultrassom endoscópico. Giovannini *et al.*²⁶ realizaram uma coledocoduodenostomia com a criação de uma fístula biliar entre o ducto colédoco e o bulbo duodenal, utilizando uma prótese plástica biliar de 10 Fr num paciente com tumor da cabeça de pâncreas e falha na CPRE. Desde então, a DB-USE foi sendo aperfeiçoada com novas formas de abordagem, sendo publicados inúmeros relatos e estudos sobre o tema. Burmester *et al.*²⁷ publicaram o primeiro caso de hepaticogastrostomia guiada por USE num paciente com icterícia obstrutiva e antecedente de gastrectomia parcial com reconstrução a Bilioth II e em outro paciente com gastrectomia total. Em ambos os casos, foram utilizadas próteses biliares plásticas de 8,5 Fr com melhora da colestase.

Em 2004, Mallery *et al.*²⁸ introduziram um novo conceito relevante, a técnica de drenagem biliar ecoguiada por *rendez-vous*, em que um fio-guia é introduzido pela agulha e através da papila duodenal, após a punção da via biliar. Esse fio é avançado para o duodeno e depois recuperado por via endoscópica com um duodenoscópio, realizando em seguida uma CPRE.

Em 2005, Püspök *et al.*⁵ relataram a realização do acesso ecoendoscópico através da coledocoduodenostomia para a retirada de cálculos do ducto colédoco em dois pacientes que apresentaram na falha na CPRE devido a gastrectomia a Bilioth I num paciente que não foi identificada a papila duodenal e em outro caso de papila distorcida. Em ambos os casos, foram introduzidas próteses plásticas biliares para criar

uma fístula biliar que foram retiradas após duas e três semanas, respectivamente, possibilitando a remoção dos cálculos. Kahaleh *et al.*²⁹ utilizaram a prótese metálica autoexpansível para a realização da drenagem biliar guiada por USE. Nesse estudo, os autores relatam uma complicação na técnica de coledocoduodenostomia e nenhuma após a hepaticogastrostomia, sugerindo que a drenagem ecoendoscópica deveria ser iniciada através da última. Nguyen-Tang *et al.*³⁰ realizaram os primeiros casos de drenagem biliar pela técnica de passagem anterógrada de prótese biliar metálica guiada por USE em pacientes com obstrução duodenal ou alteração anatômica (reconstrução em Y de Roux).

3.2 Técnicas de Drenagem Biliar Eco guiada

A drenagem biliar guiada por USE pode ser realizada por três métodos: (a) drenagem biliar transluminal através da criação de uma fístula com a passagem de uma prótese entre o ducto biliar e o duodeno ou estômago (coledocoduodenostomia ou hepaticogastrostomia); (b) a técnica de *rendez-vous*, onde um fio-guia é exteriorizado através da papila pelo ducto biliar intra-hepático ou extra-hepático e recuperado por um duodenoscópio para posterior intervenção biliar; (c) passagem anterógrada de uma prótese biliar transpapilar.

3.2.1 Coledocoduodenostomia

A técnica da coledocoduodenostomia envolve a criação de uma fistula entre o duodeno e a via biliar extra-hepática, portanto, requer como abordagem uma punção extra-hepática. Uma condição pertinente para a sua realização seria a infiltração duodenal que impede o acesso à papila duodenal (Figura 1). A via biliar extra-hepática pode ser facilmente identificada através do USE e puncionada a partir do bulbo duodenal, mesmo quando apenas minimamente dilatada. Este procedimento também pode ser realizado em pacientes com ascite devido à posição retroperitoneal do duodeno. A CDS não pode ser utilizada em casos de estenose biliar proximal. Outro aspecto técnico é a impossibilidade de proceder CDS em pacientes com anatomia do trato gastrointestinal superior alterada.

Figura 1 - Imagem endoscópica da infiltração tumoral no duodeno

O processo começa pela colocação do ecoendoscópio no bulbo duodenal na posição de alça longa e da localização da via biliar extra-hepática. O ecoendoscópio no bulbo normalmente mantém-se em uma posição relativamente estável. A via biliar é, então, acessada através da punção com agulha fina, seguida da realização de uma colangiografia e passagem do fio-guia. Então, o trajeto da fístula coledocoduodenal é dilatado e realizada a passagem da prótese biliar. O ângulo de punção é um aspecto muito importante do processo e deve ser observado com cuidado. O ângulo de punção deve visar o fio para avançar em direção à confluência hepática. Isto deve ser guiado por radioscopia tendo em vista que o ducto biliar se apresenta quase que paralelamente à coluna vertebral. No que diz respeito à dilatação da via biliar, deve ser calibrada para a passagem do sistema de dilatação. Isto pode ser conseguido usando um *needle knife*, cistótomo ou dilatador. As figuras a seguir demonstram a sequência dos passos técnicos (Figuras 2 a 7).

Figura 2 - Imagem ecoendoscópica setorial demonstrando a dilatação de via biliar extra-hepática(*). Lesão sólida, heterogênea, irregular, determinando obstrução da via biliar (setas)

Figura 3 - Punção com agulha fina (seta) em ducto colédoco dilatado

Figura 4 - Passagem de fio-guia em via biliar com injeção de contraste

Figura 5 - Imagem endoscópica da confecção de fístula em bulbo duodenal com passagem do fio-guia

Figura 6 - Imagem endoscópica do bulbo duodenal com a liberação da prótese biliar metálica

Figura 7 - Imagem radiológica após liberação da prótese em via biliar

3.2.2 Hepaticogastrostomia

O procedimento começa com a observação ultrassonográfica de um ducto hepático esquerdo dilatado no segmento hepático III. O ecoendoscópio fica posicionado junto à cárdia. Em pacientes com grandes hérnias hiatais, a punção deve ser realizada em segmento gástrico mais distal. A punção biliar, dilatação e colocação da prótese são então realizadas de forma semelhante ao CDS. Um conceito importante durante HGS é deixar cerca de 3 cm de *stent* no lúmen gástrico, a fim de compensar o afastamento do estômago com relação ao fígado durante a respiração.

A técnica de HGS-USE é útil em pacientes com estenose biliar proximal e em pacientes com gastrectomia distal. Em tais casos, não existe uma janela ultrassonográfica para acessar a via biliar extra-hepática, devido à ausência do antro. A sequência de imagens a seguir demonstra a técnica de hepaticogastrostomia (Figuras 8 a 12).

Figura 8 - Imagem ecoendoscópica da dilatação da via biliar intra-hepática (Detalhe do doppler demonstrando vaso entre a via biliar e o probe)

Figura 9 - Imagem ecoendoscópica da punção com agulha fina em via biliar intra-hepática

Figura 10 - Imagem da colangiografia com dilatação da via biliar intra-hepática

Figura 11 - Imagem radiológica da liberação da prótese biliar metálica

Figura 12 - Imagem endoscópica final da prótese biliar em corpo gástrico

3.2.3 Técnica de *rendez-vous*

Um ecoendoscópio linear é utilizado para conseguir acesso biliar inicial em um segmento dilatado, proximal ao local da obstrução. A ponta do ecoendoscópio é posicionada no fundo gástrico ou bulbo duodenal para o acesso da via biliar intra-hepática ou extra-hepática, respectivamente. Inicialmente, é realizada a punção por agulha fina para acessar o ducto biliar, confirmando com injeção de contraste e de imagem por fluoroscopia. Então, um fio guia é avançado para o interior da via biliar com a passagem anterógrada através do local da obstrução e da papila duodenal. O ecoendoscópio é retirado, deixando o fio guia. Um endoscópio de visão lateral é introduzido em direção à papila e com uma alça ou pinça de biópsia, o fio guia é apreendido e retirado através do aparelho com subsequente passagem da prótese biliar.

Figura 13 - Imagem radiológica da passagem do fio guia através da estenose

Figura 14 - Imagem endoscópica do fio guia transpapilar

Figura 15 - Imagem radiológica da introdução da prótese biliar

Figura 16 - Imagem radiológica da prótese biliar metálica

3.2.4 Técnica anterógrada

A técnica anterógrada de passagem de prótese biliar guiada por USE envolve as seguintes etapas. O segmento biliar dilatado é acessado com uma agulha de punção aspirativa seguido de uma colangiografia. Um fio guia é introduzido através da agulha a fim de ultrapassar a estenose. A agulha é removida e a estenose é dilatada para 7Fr ou 8,5Fr usando um cateter dilatador de CPRE. Em seguida, a prótese é avançada sobre o fio guia, e então, liberado na altura da estenose de modo transpapilar.

4 MÉTODOS

O método de pesquisa utilizado para a realização desse estudo foi a revisão sistemática da literatura e metanálise dos dados e desfechos dos artigos selecionados.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), sob o nº 0029/17 em 9/2/2017.

4.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações dos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁸. O estudo foi registrado na base de dados internacional *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) do Centro de Revisões e Disseminação (*Centre for Reviews and Dissemination*) da Universidade de York (Inglaterra) sob o número CRD42017057172.

4.2 Critérios de Elegibilidade

a) Tipos de estudos: Ensaios clínicos e/ou estudos observacionais foram pesquisados e selecionados.

b) Tipos de participantes: pacientes com obstrução biliar maligna submetidos à drenagem biliar ecoguiada após falha na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

c) Tipo de intervenção: foram selecionados estudos comparando os desfechos da coledocoduodenostomia com a hepaticogastrostomia.

d) Tipos de desfecho: foram avaliados o sucesso técnico, sucesso clínico, eventos adversos, sobrevida e tempo dos procedimentos.

O sucesso técnico foi definido como a colocação bem sucedida da prótese, determinada pelo endoscopista através da imagem endoscópica e radiológica. O sucesso clínico foi definido como uma redução da bilirrubina total sérica $> 50\%$ após duas semanas ou a um valor $< 3,0$ mg/dL após quatro semanas de seguimento.

4.3 Fontes de Informação

Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Base de dados da Elsevier (Scopus) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), até 8 de abril de 2017.

4.4 Pesquisa

A pesquisa detalhada seguiu os preceitos do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses*, conforme publicado por Liberati *et al.*¹⁸. A busca foi realizada através do método “P.I.C.O.” (P: População, I: Intervenção, C: Comparação, O: *Outcomes*/Desfechos).

As buscas foram realizadas nas bases de dados supracitadas, utilizando-se os seguintes termos: (*biliary drainage*) AND (*endoscopic*) AND (*ultrasound* OR *eus* OR *hepaticogastrostomy* OR *choledochoduodenostomy*).

Além das buscas acima mencionadas, foram alvo de buscas as referências bibliográficas de diversos artigos selecionados. Também, foram solicitadas informações por correio eletrônico diretamente aos autores, quando necessárias.

4.5 Seleção dos Estudos

A seleção dos artigos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade nos bancos de dados mencionados. Inicialmente, foram removidos os estudos duplicados, ou seja, os artigos que foram identificados em bases de dados diferentes. Em seguida, foram removidos estudos após a avaliação do títulos e resumos dos artigos identificados na busca. Finalmente, foram excluídos os relatos de casos, estudos-piloto, estudos que incluíram patologias benignas, intervenção cirúrgica e drenagem biliar ecoguiada por outras técnicas.

De modo a ilustrar o processo de seleção dos estudos, foi utilizado o fluxograma adaptado das recomendações PRISMA.

4.6 Itens dos Dados

As seguintes variáveis foram extraídas de cada estudo:

- desenho do estudo (prospectivo, retrospectivo, ensaio clínico randomizado);
- idade;
- distribuição por gênero;
- número total de pacientes incluídos;
- número de pacientes submetidos à CDS-USE e à HGS-USE;
- sucesso técnico;
- sucesso clínico;
- eventos adversos (tipos e taxas de complicações e taxas);
- tempo do procedimento;
- sobrevida.

4.7 Riscos de Vieses nos Estudos Individuais

A avaliação da qualidade foi feita por dois revisores de forma independente, utilizando-se a escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos de coorte e a escala de Jadad para estudos randomizados³¹. A escala de Newcastle-Ottawa utiliza uma ferramenta que mede a qualidade em três parâmetros de seleção; representatividade da população estudada (coorte exposta), seleção da coorte não exposta (ou grupo comparação), verificação adequada e análise do tipo de exposição (abordagem utilizada), demonstração de que os desfechos de interesse não estavam presentes no início do estudo, comparabilidade dos grupos quanto ao desenho e métodos aplicados, avaliação dos desfechos selecionados e tempo e adequação do seguimento

(*follow-up*). Estudos de alta qualidade são pontuados > 7 nesta escala e estudos de qualidade moderada entre 5 e 7.

A escala de Jadad atribui um ponto a cada item: randomização, método apropriado de randomização, cegamento duplo e o método apropriado de cegamento duplo e a descrição das perdas. Ela varia de 0 pontos a 5 pontos, com um estudo de baixa qualidade com pontuação ≤ 2 e um estudo de alta qualidade com pontuação ≥ 3 .

4.8 Síntese de Dados e Análise Estatística

Foram avaliados os seguintes resultados nesta metanálise: sucesso técnico, sucesso clínico, eventos adversos, duração do procedimento e sobrevida. Os *odds ratios* (OR) foram calculados para as variáveis categóricas enquanto que a diferença padrão nas médias foi calculada para as variáveis contínuas. Estas variáveis foram analisadas utilizando um modelo de efeito fixo de metanálise. No caso de heterogeneidade encontrada, o modelo de efeito randômico foi utilizado. A heterogeneidade foi avaliada por meio de estatística do I^2 e teste Q de Cochran. Um valor de $P < 0,1$ para o teste Q de Cochran indicou a presença de heterogeneidade. Os valores de $I^2 > 50\%$ foram consistentes com heterogeneidade significativa. O viés de publicação foi avaliado quando necessário pelo *funnel plot* e o teste de assimetria de Egger. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RevMan (*Review Manager*, Versão 5.3, *The Nordic Cochrane Centre*, Copenhagen, Dinamarca) e *Comprehensive Meta-Analysis software* (versão 3.0; Biostat, Englewood, NJ, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos Estudos

A estratégia de busca identificou 3833 publicações, das quais 1255 foram removidas como publicações duplicadas e 2574 foram excluídas com base no título e resumo. No total, 34 artigos foram submetidos a revisão em texto completo, dos quais 24 foram excluídos por diversas razões: oito estudos eram artigos de revisão, 13 estudos comparando com outras técnicas como drenagem anterógrada e técnica de *rendez-vous*, dois estudos preliminares e um estudo com doença benigna. Portanto, 10 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa.

Um fluxograma adaptado do protocolo PRISMA ilustra o processo de seleção dos estudos (Figura 17).

Figura 17 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos

5.2 Características dos Estudos

Dentre os 10 estudos incluídos na metanálise, seis foram retrospectivos³²⁻³⁷, três prospectivos³⁸⁻⁴⁰ e um ensaio clínico randomizado⁴¹. Um total de 434 pacientes foi incluído nesta metanálise. Desses, 208 foram submetidos à HGS-USE enquanto os 226 pacientes remanescentes realizaram a CDS-USE. Um resumo das características dos estudos incluídos é mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos

ESTUDO	TIPOS DE ESTUDO	INTERVENÇÃO	N	MASC	ST	SC	EA	DURAÇÃO DO PROCEDIMENTO (MIN)	SOBREVIDA (DIAS)
Kim <i>et al.</i> ³²	Retrospectivo	CDS	9	5	9	9	3	NR	NR
		HGS	4	4	3	2	2	NR	NR
Prachayakul e Aswakul ³³	Retrospectivo	CDS	6	NR	6	6	2	NR	NR
		HGS	15	NR	14	14	0	NR	NR
Park <i>et al.</i> ³⁸	Prospectivo	CDS	12	NR	11	11	4	mediana 10 (9-15)	NR
		HGS	20	NR	20	18	5	mediana 13 (10-21)	NR
Ogura <i>et al.</i> ³⁵	Retrospectivo	CDS	13	8	13	13	6	NR	mediana 98
		HGS	26	13	26	24	2	NR	mediana 133
Kawakubo <i>et al.</i> ³⁴	Retrospectivo	CDS	44	21	42	41	6	NR	mediana 179 (99-227)
		HGS	20	14	19	19	6	NR	mediana 102 (61-262)
Artifon <i>et al.</i> ⁴¹	ECR	CDS	24	NR	22	17	3	média 48,8	média (83,59)
		HGS	25	NR	24	22	5	média 47,8	média (75,08)
Khashab <i>et al.</i> ³⁶	Retrospectivo	CDS	60	32	56	48	8	51 ± 34,9	mediana 252 (131-369)
		HGS	61	38	56	46	12	45,3 ± 34,6	mediana 142 (82-256)
Guo <i>et al.</i> ³⁷	Retrospectivo	CDS	14	NR	14	14	2	NR	NR
		HGS	7	NR	7	7	1	NR	NR
Cho <i>et al.</i> ³⁹	Prospectivo	CDS	33	13	33	33	5	mediana 20 (5-45)	mediana 165 (72,2-257,7)
		HGS	21	16	21	18	4	mediana 18 (11-45)	mediana 173 (76,8-269,1)
Amano <i>et al.</i> ⁴⁰	Prospectivo	CDS	11	6	11	11	2	mediana 11 (8-16)	NR
		HGS	9	4	9	9	1	mediana 14 (11-18)	NR

CDS: coledocoduodenostomia, HGS: hepaticogastrostomia, MASC: sexo masculino, ST: sucesso técnico, SC: sucesso clínico, EA: eventos adversos, NR: não reportado.

Objetivos dos estudos:

- 1) Kim *et al.*³²: determinar a viabilidade, os resultados e os riscos da CDS-USE e da HGS-USE, com a utilização de próteses metálicas autoexpansíveis totalmente recobertas.
- 2) Prachayakul e Aswakul³³: avaliaram retrospectivamente os resultados da DB-USE.
- 3) Park *et al.*³⁸: realizaram um estudo prospectivo multicêntrico para determinar a viabilidade e a segurança de um novo introdutor de prótese.
- 4) Ogura *et al.*³⁵: compararam a CDS-USE com HGS-EUS em pacientes com obstrução duodenal que foi tratada com prótese duodenal.
- 5) Kawakubo *et al.*³⁴: conduziram um estudo multicêntrico retrospectivo para avaliar a eficácia e segurança da CDS-USE e da HGS-USE.
- 6) Artifon *et al.*⁴¹: compararam sucesso técnico, sucesso clínico, qualidade de vida, sobrevida da CDS-USE com a HGS-USE, em obstruções biliares malignas distais.
- 7) Khashab *et al.*³⁶: realizaram um estudo multicêntrico internacional, comparando a eficácia, segurança e eventos adversos da CDS-USE com a HGS-USE.
- 8) Guo *et al.*³⁷: avaliaram os resultados da DB-USE, utilizando-se de PMAE totalmente recoberta.
- 9) Cho *et al.*³⁹: avaliaram os resultados a longo prazo de um nova prótese metálica.
- 10) Amano *et al.*⁴⁰: realizaram um estudo prospectivo para avaliar a DB-USE usando um novo cateter balonado.

5.3 Risco de Vieses em Estudos Individuais

Utilizando a escala de avaliação de qualidade NOS para estudos de coorte, foi observado que todos os nove estudos foram de qualidade moderada. O ensaio clínico randomizado pontuou 3 na escala de Jadad, sendo classificado como de boa qualidade. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 - Avaliação da qualidade dos estudos

ESTUDO	JADAD	NEWCASTLE
Kim <i>et al.</i> ³²	-	6
Prachayakul e Aswakul ³³	-	6
Kawakubo <i>et al.</i> ³⁴	-	7
Park <i>et al.</i> ³⁸	-	7
Ogura <i>et al.</i> ³⁵	-	7
Artifon <i>et al.</i> ⁴¹	3	-
Khashab <i>et al.</i> ³⁶	-	7
Guo <i>et al.</i> ³⁷	-	6
Cho <i>et al.</i> ³⁹	-	7
Amano <i>et al.</i> ⁴⁰	-	7

5.4 Síntese dos Resultados

5.4.1 Sucesso técnico

Seis estudos com 300 pacientes foram incluídos para avaliar o sucesso técnico. Tanto a CDS-USE quanto a HGS-USE apresentaram taxas de sucesso técnico muito altas de 94,1% e 93,7%, respectivamente. O *odds ratio* combinado para o sucesso técnico com IC 95% foi de 0,96 (0,39, 2,33), teste Q de Cochran $P = 0,71$, $I^2 = 0\%$. Portanto, não houve diferença entre as duas técnicas (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 - Forest plot - sucesso técnico **Gráfico 2 - Funnel plot - sucesso técnico**

5.4.2 Sucesso clínico

Para o sucesso clínico, oito estudos, com 393 pacientes foram incluídos na análise. O sucesso clínico foi de 88,5% na CDS-USE e 84,5% na HGS-USE. O *odds ratio* combinado para o sucesso clínico foi 0,76 (0,42, 1,35), teste Q de Cochran $P = 0,30$, $I^2 = 17\%$. Nenhuma diferença foi observada nos dois grupos (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3 - Forest plot - sucesso clínico

Gráfico 4 - *Funnel plot* - sucesso clínico

5.4.3 Eventos adversos do procedimento

Todos os 10 estudos com 434 pacientes compararam os eventos adversos entre as duas técnicas. O Quadro 3 demonstra os tipos de eventos adversos relacionados a cada intervenção. O OR combinado para eventos adversos foi de 0,97 (0,60, 1,56), teste Q de Cochran $P = 0,11$, sem heterogeneidade ($I^2 = 37\%$) (Gráfico 5). O *funnel plot* demonstrou um *outlier*, ou seja, um estudo fora do gráfico funil. Porém, esse estudo não foi excluído da presente análise devido a baixa heterogeneidade desta análise (Gráfico 6). Os eventos adversos foram analisados separadamente. A colangite foi mais comum na CDS-USE em comparação à HGS-USE, apresentando significância estatística ($p = 0,04$). Entretanto, não houve diferença estatística

no risco de sangramento, pneumoperitônio, migração de prótese, sepse e peritonite ($p > 0,05$) (Tabela 1). Os eventos adversos são representados como gráficos circulares (Gráficos 7 e 8).

Quadro 3 - Tipos de eventos adversos

ESTUDO	INTERVENÇÃO	N	EVENTOS ADVERSOS
Kim <i>et al.</i> ³²	CDS	9	3: obstrução (1), migração (1) peritonite (1)
	HGS	4	2: peritonite (1), migração (1)
Prachayakul e Aswakul ³³	CDS	6	2: pneumoperitônio (1); biloma (1)
	HGS	15	0
Park <i>et al.</i> ³⁸	CDS	12	4: pneumoperitônio (1), colangite (3)
	HGS	20	5: pneumoperitônio (4), colangite (1)
Ogura <i>et al.</i> ³⁵	CDS	13	6: colangite (6)
	HGS	26	2: oclusão da prótese (2)
Kawakubo <i>et al.</i> ³⁴	CDS	44	6: extravazamento de bile (3), prótese mal posicionada (1), sangramento (1), pneumoperitônio (1), perfuração (1)
	HGS	20	6: extravazamento de bile (2), prótese mal posicionada (2), sangramento (1), colangite (1), biloma (1)
Artifon <i>et al.</i> ⁴¹	CDS	24	3: extravazamento de bile (1), perfuração (1), sangramento (1)
	HGS	25	5: bacteremia (2), biloma (2), sangramento (1)
Khashab <i>et al.</i> ³⁶	CDS	60	8: peritonite (1), extravazamento de bile (1), colangite (1), sangramento (1), pancreatite (2), Perfuração (1), pneumoperitônio (1)
	HGS	61	12: peritonite (3), extravazamento de bile (2), colangite (2), sangramento (1), prótese mal posicionada (2), coleção hepática (1), fio guia cortado(1)
Guo <i>et al.</i> ³⁷	CDS	14	2: fístula biliar (1), sepse (1)
	HGS	7	1: 1 sepse
Cho <i>et al.</i> ³⁹	CDS	33	5: pneumoperitônio (1), sangramento (1), colangite (3)
	HGS	21	4: pneumoperitônio (2), dor abdominal (1), sangramento (1)
Amano <i>et al.</i> ⁴⁰	CDS	11	2: dor abdominal (1), peritonite (1)
	HGS	9	1: dor abdominal (1)

CDS: coledocoduodenostomia, HGS: hepaticogastrostomia.

Gráfico 5 - Forest plot - eventos adversos **Gráfico 6 - Funnel plot - eventos adversos**

Gráfico 7 - Eventos adversos da CDS-USE

Gráfico 8 - Eventos adversos da HGS-USE

Tabela 1 - Comparação dos eventos adversos

EVENTO ADVERSO	CDS	HDS	P
Colangite	13 (5,7%)	4 (1,9%)	0,04
Extravazamento de bile	6 (2,6%)	4 (1,9%)	0,61
Pneumoperitonio	5 (2,2%)	6 (2,8%)	0,65
Sangramento	4 (1,7%)	6 (2,8%)	0,43
Perfuração	3 (1,3%)	0	0,20
Peritonite	3 (1,3%)	4 (1,9%)	0,62
Pancreatite	2 (0,8%)	0	0,17
Obstrução	1 (0,4%)	2 (0,9%)	0,51
Migração/mal posicionamento prótese	2 (0,8%)	5 (2,4%)	0,21
Biloma	1 (0,4%)	3 (1,4%)	0,27
Dor abdominal	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,95
Sepse	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,95
Coleção hepática	0	1 (0,4%)	0,29
Fio-guia cortado	0	1 (0,4%)	0,29
Bacteremia	0	2 (0,9%)	0,14

5.4.4 Duração do procedimento

Quatro estudos relataram duração do procedimento e foram incluídos nesta análise. A diferença combinada em médias foi de -2,69 (-4,44, -0,95), teste de Q de Cochran $P = 0,41$, $I^2 = 5\%$ (Gráfico 9). Portanto, a CDS-USE foi cerca de dois minutos mais rápido.

Gráfico 9 - Forest plot - duração do procedimento

5.4.5 Sobrevida

Quatro estudos relataram os dados sobre a sobrevida após o procedimento. A diferença combinada em médias foi de 39,5 (-9,75, 88,93), teste Q de Cochran $P < 0,0001$, $I^2 = 97\%$. Portanto, esta análise foi limitada por uma alta heterogeneidade.

Gráfico 10 - *Forest plot* - sobrevida

6 DISCUSSÃO

O número crescente de publicações relacionadas à drenagem biliar ecoguiada, a busca pelo método ideal no caso de falha na CPRE e a falta de um consenso sobre qual a melhor técnica transluminal da DB-USE, demandam a realização de um estudo com um melhor nível de evidência científica para ser tomada uma decisão individual ao paciente. De fato, A DB-USE está sendo cada vez mais utilizada para drenagem biliar em centros de endoscopia especializados em casos de falha na CPRE. Numa recente metanálise, Sharaiha *et al.*⁴² compararam a eficácia e a segurança da DB-USE com a DTBP. Foi observado que a DB-USE teve melhor sucesso clínico, menos eventos adversos e menor taxa de reintervenção. Isso também se traduziu na DB-USE apresentar um custo-benefício melhor em relação à drenagem percutânea. O vazamento biliar foi o evento adverso mais comum ocorrido em 10% de pacientes com DTBP e em 3% dos pacientes submetidos a DB-USE. No entanto, não foi estabelecida a técnica de escolha de drenagem transluminal, justificando também a necessidade desta revisão sistemática e metanálise.

Na presente metanálise, não foi observada nenhuma superioridade em termos de sucesso técnico e sucesso clínico, ao comparar as duas principais técnicas de DB-USE. Entretanto, no estudo foi selecionado

apenas um ensaio clínico randomizado, sendo os demais compostos por estudos observacionais. Existe um grande debate sobre a utilização de estudos observacionais na realização de uma revisão sistemática e metanálise. A falta de randomização nos estudos observacionais aumenta o risco de viés e, portanto, pode ser considerado como desenho de estudo mais fraco para estabelecer a causalidade. Entretanto, em algumas situações os estudos observacionais são as únicas fontes de dados para a realização da metanálise. Golder *et al.*⁴³, realizaram uma metanálise comparando os dados de eventos adversos de estudos prospectivos com ensaio clínico randomizado. Nesse estudo, não foi evidenciada diferença na média de estimativa de risco de eventos adversos, sugerindo que as revisões sistemáticas dos eventos adversos não devem ser restringidas para tipos específicos de desenho de estudo.

Uma das vantagens da drenagem biliar ecoguiada é a possibilidade de realizar a punção por diferentes vias de acesso. Os ductos intra-hepáticos dilatados podem ser puncionados via transhepática pelo esôfago ou estômago. O ducto colédoco pode ser acessado pela punção da porção proximal do duodeno. Raramente, pode ser realizada a drenagem do ducto colédoco através do acesso pelo antro. A escolha do local de acesso da DB-USE deve levar em consideração o nível de obstrução biliar, ou seja, se a estenose encontra-se ao nível do hilo hepático ou extra-hepático. Outro fator importante na escolha do acesso é a presença de alguma alteração anatômica como a presença de gastrectomia que impossibilita a realização

da coledocoduodenostomia. Perez-Miranda *et al.*⁴⁴ relatam que apenas em 20% dos casos pode ser feita a escolha entre o acesso transhepático e o acesso extra-hepático. Um estudo realizado por Dhir *et al.*⁴⁵ avaliando a DB-USE pela técnica de *rendez-vous*, comparando-se o acesso através da via biliar extra-hepática com o acesso transhepático, pode observar que os dois acessos apresentam uma alta taxa de sucesso técnico, 100% vs. 94,1%, respectivamente. Porém, a drenagem biliar pelo acesso transhepático foi associada a maior taxa de complicações, maior tempo de procedimento e maior tempo de internação hospitalar, em relação à via extra-hepática. Wang *et al.*⁴⁶ realizaram uma metanálise sobre a DB-USE, incluindo 10 estudos, porém, sem distinção para doenças benignas e malignas ou técnicas da drenagem biliar ecoguiada. Não foram observadas diferenças estatísticas no sucesso técnico, sucesso clínico e eventos adversos em relação ao acesso transgástrico e ao acesso transduodenal.

Nesta metanálise, foram avaliadas apenas as obstruções biliares malignas com o objetivo de comparar os dois métodos transluminais da DB-USE (coledocoduodenostomia e hepaticogastrostomia). Foram incluídos apenas estudos que haviam feito uma comparação específica desses dois métodos transluminais. Ambos os métodos transluminais são igualmente eficazes em termos do sucesso técnico (CDS: 94,1% e HGS: 93,7%) e sucesso clínico (CDS: 88,5% e HGS: 84,5%). Verificou-se também que ambos os procedimentos são iguais em termos de segurança. Isto é contrário à noção anterior de que a HGS-USE estava associada a

mais eventos adversos⁴⁷. Alguns dos desafios envolvidos no HGS-USE incluem a punção com agulha através da parede gástrica mais espessa e percorrendo o parênquima hepático o que pode dificultar a implantação da prótese em comparação com a parede duodenal que é mais delgada. No entanto, como mencionado anteriormente, não houve diferença no sucesso técnico na presente estimativa, ao comparar HGS-USE com a CDS-USE. Isso pode ser explicado por um aprimoramento do procedimento ao longo da última década e também pela melhora da competência técnica do endoscopista. Vila *et al.*⁴⁸ descreveram um estudo retrospectivo multicêntrico em 19 hospitais da Espanha, relatando a experiência inicial da DB-USE em 125 pacientes. Apenas dois hospitais realizaram mais de 20 procedimentos de DB-USE. O sucesso técnico na CDS-USE e HGS-USE foi de 86,3% e 64,7%, respectivamente. As complicações ocorreram em 15,3% na CDS e 29% na HGS. O conjunto de dados deste estudo incluiu estudos de 2012 a 2017 e acredita-se que endoscopistas em todo o mundo podem agora ter superado a curva de aprendizagem associada com a DB-USE por estar sendo cada vez mais realizada com melhores resultados. Hara *et al.*⁴⁹ recomendam a realização de pelo menos 20 casos de DB-USE sob supervisão de um mentor, mesmo para os endoscopistas habilidosos. De fato, a DB-USE deve ser considerada nos casos de falha na CPRE por um endoscopista experiente e que apresente uma indicação convincente para a sua realização. Em relação ao endoscopista que realiza a DB-USE deve ser um profissional com ampla experiência em CPRE,

proficiência em USE e familiaridade com a PAF. Portanto, a DB-USE é um procedimento que deve ser realizado em centros especializados no setor terciário.

Outra causa de preocupação com a HGS-USE é que a punção da agulha envolve atravessar a cavidade peritoneal que pode resultar em pneumoperitônio associado ou não ao extravasamento de bile. Entretanto, não observou-se diferença no desenvolvimento de pneumoperitônio e vazamentos de bile ao comparar as duas técnicas. Além disso, o diâmetro menor dos ductos intra-hepáticos pode não permitir a colocação de próteses biliares de grande diâmetro. Oh *et al.*⁵⁰ sugeriram uma punção ideal na HGS-USE. Segundo os autores, o diâmetro deve ser maior que 5 mm e o comprimento da porção hepática medindo entre 1 cm e 3 cm. A prótese biliar deve ficar inserida no ducto intra-hepático esquerdo entre 2 cm e 3 cm, com a porção luminal da prótese em 3 cm, no intuito de evitar a migração e extravasamento de bile. Essas diferenças teóricas podem apontar para uma melhor segurança da CDS-USE, mas quando uma análise individual foi realizada na presente metanálise, pode-se observar uma maior taxa de colangite no grupo da CDS-EUS ($p=0,04$). Provavelmente, a localização da prótese no duodeno proporciona um refluxo para o trato biliar e uma colangite ascendente. Okamoto *et al.*⁵¹ sugerem que a ruptura do esfíncter da papila duodenal com a passagem de prótese metálica representa um fator etiológico importante no desenvolvimento de colangite. Misra e Dwivedi⁵² avaliaram 100 pacientes

com próteses metálicas autoexpansíveis por obstrução biliar maligna e evidenciaram refluxo de bário na árvore biliar de todos os pacientes. No entanto, a colangite ocorreu apenas em pacientes com obstrução da prótese biliar por provável impactação alimentar ou algum outro fator obstrutivo duodenal. Em relação ao grupo da HGS-USE da presente metanálise, pode-se observar uma maior taxa de peritonite e bacteremia. Isso pode estar relacionado à anatomia, uma vez que o fígado não tem um contato íntimo com o estômago, predispondo um maior extravasamento de fluido gástrico para a cavidade peritoneal e migração da prótese. Outro fator que pode estar associado a maior chance de complicações na HGS-USE é o movimento do lobo esquerdo com a respiração do paciente que causa uma maior instabilidade para a realização da punção e maior risco de extravasamento de bile. Por outro lado, o ducto colédoco é retroperitoneal e fixo, além de estar localizado próximo ao duodeno, apresentando uma menor influência com os movimentos respiratórios, e consequentemente, uma menor taxa de extravasamento de bile.

Em relação ao tempo de procedimento, descobriu-se que a CDS-USE foi dois minutos mais rápida que a HGS-USE. No entanto, o significado clínico desta diferença de tempo não é relevante em termos de prática clínica.

Ao avaliar-se a sobrevida após os procedimentos, uma heterogeneidade significativa foi encontrada na presente análise. Isto pode ser explicado pela falta de análise individual dos pacientes nos estudos

selecionados, ou seja, os grupos dos pacientes submetidos à DB-USE podem apresentar diferentes comorbidades e idade. Outro fator que influenciou na alta heterogeneidade da análise de sobrevida foi o número pequeno de estudos incluídos.

Portanto, com base nesta metanálise, uma técnica não demonstra superioridade sobre a outra. Tyberg *et al.*⁵³ propuseram recentemente um algoritmo para DB-USE baseado na anatomia do paciente. Eles propuseram a punção biliar pela via intra-hepática se os ductos intra-hepáticos estiverem dilatados através da técnica de passagem anterógrada transpapilar da prótese quando possível. Desta forma, é mantida a via natural de drenagem biliar. No entanto, nos casos com ductos intra-hepáticos dilatados, quando não for possível o acesso do fio guia transpapilar, deve ser realizado uma HGS-USE. Por outro lado, se os ductos intra-hepáticos não estiverem dilatados, deve ser utilizada a via extra-hepática na qual a técnica de *rendez-vous* deve ser tentada em primeiro lugar, respeitando a anatomia natural da drenagem biliar. Nos casos em que não for possível o *rendez-vous*, deve ser realizada a CDS-USE. Acredita-se que como nenhuma diferença na eficácia e segurança da CDS-USE sobre a HGS-USE foi evidenciada, este algoritmo baseado na anatomia pode fornecer uma padronização em todo o mundo para realizar DB-USE.

Esta é a primeira metanálise de estudos que relata a comparação dedicada a CDS-USE com a HGS-USE para obstruções biliares malignas em casos de falha de CPRE. Uma ampla pesquisa bibliográfica foi

realizada e foram incluídos todos os dados disponíveis a este respeito. A presente metanálise é enfraquecida por limitações inerentes aos estudos incluídos. Alguns estudos utilizaram próteses biliares metálicas e plásticas. Porém, não foi possível avaliar se isso fazia alguma diferença nos resultados de eficácia e segurança. Os estudos não relataram uniformemente a localização da obstrução biliar (proximal vs. distal), o que levaria ao viés de seleção. Além disso, a maioria destes dados é derivada de estudos observacionais com a maioria deles sendo de qualidade moderada. Também, não houve um método padrão de relatar os eventos adversos. Finalmente, não foi possível explicar a heterogeneidade encontrada na análise de sobrevida, o que pode ser devido a comorbidades de pacientes, mas esses dados ajustados não foram fornecidos por estudos individuais.

7 CONCLUSÃO

A CDS-USE e a HGS-USE apresentam semelhantes taxas de sucesso técnico, sucesso clínico e eventos adversos. O tempo de procedimento foi menor na coledocoduodenostomia. A análise de sobrevida foi prejudicada devido à alta heterogeneidade.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/02/2017, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 0029/17 intitulado: **"COLEDOCODUODENOSTOMIA OU HEPATOGASTROSTOMIA ECOGUIADAS NAS OBSTRUÇÕES BILIARES MALIGNAS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE."** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon

Pesquisador (a) Executante: Ricardo Sato Uemura

CEP-FMUSP, 09 de fevereiro de 2017.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: cep.fm@usp.br

Anexo B - Registro no PROSPERO

Dear Dr Uemura

Thank you for submitting details of your systematic review *Choledochoduodenostomy or hepatogastrostomy in malignant biliary obstructions: systematic review and meta-analysis* to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record has been published on the database.

Your registration number is: CRD42017057172

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

An email reminder will be sent to you on the anticipated completion date, prompting you to update the record.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely

Jimmy Christie

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321040
f: +44 (0) 1904 321041
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <http://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

Anexo C - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico (Amano *et al.*⁴⁰)

De: oguratakeshi0411@yahoo.co.jp
Assunto: Re: Data for Meta-analysis
Data: 9 de abril de 2017 18:54
Para: Ricardo Uemura rsuemura@gmail.com
Cc: Everson L. A. Artifon eartifon@hotmail.com

Dear Uemura

Thanks again.

In this study, all patients underwent EUS-CDS and HGS using novel balloon catheters with all technical success.
Also, clinical success was 100%.

Many thanks.

Best

Takeshi Ogura

Anexo D - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico (Ogura *et al.*³⁵)

Anexo E - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico (Prachayakul e Aswakul³³)

De: **Varayu prachayakul** kaiyjr@gmail.com
Assunto: Re: Data for Meta-analysis
Data: 13 de fevereiro de 2017 07:47
Para: Everson L. A. Artifon eartifon@hotmail.com
Cc: rsuemura@gmail.com

Dear Prof. Everson,

Sorry to reply you lately! For EUS guided hepaticogastrostomy in my paper at that time, clinical success is 14/15 (93.3%), technical success is 14/15 (93.3%) and adverse events are 1/15 (6.7%) for minor complications (spontaneously resolved pneumoperitoneum) and 1/15 (6.7%) for serious complications (biloma corrected by EUS guided biloma drainage). For EUS guided choledochoduodenostomy, clinical success is 6/6 (100%), technical success is 6/6 (100%) and no adverse events.

Wait for your excellent systematic review or meta-analysis for this topic that is my favorite work.

Regards

Varayu

**Anexo F - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico
(Kawakubo *et al.*³⁴)**

De: Hiroyuki Isayama <isahiro4104@gmail.com>

Enviado: sexta-feira, 10 de fevereiro de 2017 03:42

Para: Ricardo Sato Uemura

Cc: Everson L. A. Artifon; Takao itoi; kazumichi kawakubo

Assunto: Re: Data for Meta-analysis

Dear Professor Uemura, and Artifon,

Thanks for your interesting for our study.

We did not define clinical success. However, we try to show it.

In the case with technical success, there was one migration next day of the procedure (CDS).

We thought that only this case showed clinical failure.

Then, CDS:98% (41/42), HGS100%(19/19). In total 98.4%(60/61)

If you have farther question, let me know.

Best regards, Hiroyuki Isayama

9 REFERÊNCIAS

1. Castro FA, Koshiol J, Hsing AW, Devesa SS. Biliary tract cancer incidence in the United States-Demographic and temporal variations by anatomic site. *Int J Cancer*. 2013; 133(7):1664-71.
2. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:99-109.
3. Adler DG, Baron TH, Davila RE, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, Qureshi W, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli R, Wheeler-Harbaugh J, Faigel DO; Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(1):1-8.
4. Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy*. 2001; 33(1):31-8.
5. Püspök A, Lomoschitz F, Dejaco C, Hejna M, Sautner T, Gangl A. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(8):1743-7.
6. Born P, Rosch T, Triptrap A, Frimberger E, Allescher HD, Ott R, Weigert N, Lorenz R, Classen M. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33(5):544-9.

7. Asadi H, Hollingsworth R, Pennycooke K, Thanaratnam P, Given M, Keeling A, Lee M. A review of percutaneous transhepatic biliary drainage at a tertiary referral centre. *Clin Radiol*. 2016; 71(12):1312.e7-1312.e11.
8. Jang SI, Hwang J-H, Lee K-H, Yu J-S, Kim HW, Yoon CJ, Lee YS, Paik KH, Lee SH, Lee DK. Percutaneous biliary approach as a successful rescue procedure after failed endoscopic therapy for drainage in advanced hilar tumors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(4):932-8.
9. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet*. 1994; 344(8938):1655-60.
10. Bahra M, Jacob D. Surgical palliation of advanced pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2008; 177:111-20.
11. Oh H-C, Lee SK, Lee TY, Kwon S, Lee SS, Seo D-W, Kim MH. Analysis of percutaneous transhepatic cholangioscopy-related complications and the risk factors for those complications. *Endoscopy*. 2007; 39(8):731-6.
12. Beissert M, Wittenberg G, Sandstede J, Beer M, Tschammler A, Burghardt W, Jahns R, Hahn D. Metallic stents and plastic endoprotheses in percutaneous treatment of biliary obstruction. *Z Gastroenterol*. 2002; 40(7):503-10.
13. Klein F, Jacob D, Bahra M, Pelzer U, Puhl G, Krannich A, Andreou A, Gül S, Guckelberger O. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg*. 2014; 2014:970234.

14. Sommerville CAM, Limongelli P, Pai M, Ahmad R, Stamp G, Habib NA, Williamson RC, Jiao LR. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol*. 2009; 100(8):651-6.
15. Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, Messallam A, Varadarajulu S, Maydeo A. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(4):913-23.
16. Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, Hammad T, Lee WM, Sofi A, Artifon EL, Nawras A, Ismail MK. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(3):684-703.
17. Phan K, Tian DH, Cao C, Black D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis: techniques and a guide for the academic surgeon. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015; 4(2):112-22.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):e1-34.

19. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, Green PS. Ultrasonic endoscope. *Lancet*. 1980; 1(8169):629-31.
20. Heyder N, Lutz H, Lux G. Ultrasound diagnosis via the gastroscope. *Ultraschall Med*. 1983; 4(2):85-91.
21. Takemoto T, Aibe T, Fuji T, Okita K. Endoscopic ultrasonography. *Clin Gastroenterol*. 1986; 15(2):305-19.
22. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 1992; 38(2):172-3.
23. Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc*. 1992; 38(2):170-1.
24. Kida M, Itoi T. Current status and future perspective of interventional endoscopic ultrasound in japan. *Dig Endosc*. 2009; 21(Suppl. 1):S50-2.
25. Wiersema MJ, Sandusky D, Carr R, Wiersema LM, Erdel WC, Frederick PK. Endosonography-guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc*. 1996; 43(2 Pt 1):102-6.
26. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy*. 2001; 33(10):898-900.

27. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57(2):246-51.
28. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: report of 6 cases. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(1):100-7.
29. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64(1):52-9.
30. Nguyen-Tang T, Binmoeller KF, Sanchez-Yague A, Shah JN. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided transhepatic antegrade self-expandable metal stent (SEMS) placement across malignant biliary obstruction. *Endoscopy.* 2010; 42(3):232-6.
31. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials.* 1996; 17(1):1-12.
32. Kim TH, Kim SH, Oh HJ, Sohn YW, Lee SO. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage with placement of a fully covered metal stent for malignant biliary obstruction. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(20):2526-32.
33. Prachayakul V, Aswakul P. A novel technique for endoscopic ultrasound-guided biliary drainage. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(29):4758-63.

34. Kawakubo K, Isayama H, Kato H, Itoi T, Kawakami H, Hanada K, Ishiwatari H, Yasuda I, Kawamoto H, Itokawa F, Kuwatani M, Iiboshi T, Hayashi T, Doi S, Nakai Y. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21(5):328-34.
35. Ogura T, Chiba Y, Masuda D, Kitano M, Sano T, Saori O, Yamamoto K, Imaoka H, Imoto A, Takeuchi T, Fukunishi S, Higuchi K. Comparison of the clinical impact of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy and hepaticogastrostomy for bile duct obstruction with duodenal obstruction. *Endoscopy.* 2016; 48(2):156-63.
36. Khashab M, Messallam A, Penas I, Nakai Y, Modayil R, De La Serna C, Hara K, El Zein M, Stavropoulos SN, Perez-Miranda M, Kumbhari V, Ngamruengphong S, Dhir VK, Park DH. International multicenter comparative trial of transluminal EUS-guided biliary drainage via hepatogastrostomy vs. choledochoduodenostomy approaches. *Endosc Int Open.* 2016; 4(2):E175-81.
37. Guo J, Sun S, Liu X, Wang S, Ge N, Wang G. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage using a fully covered metallic stent after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:9469472.
38. Park DH, Lee TH, Paik WH, Choi J-H, Song TJ, Lee SS, Kim MH. Feasibility and safety of a novel dedicated device for one-step EUS-guided biliary drainage: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(10):1461-6.

39. Cho DH, Lee SS, Oh D, Song TJ, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Long-term outcomes of a newly developed hybrid metal stent for EUS-guided biliary drainage (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2017; 85(5):1067-75.
40. Amano M, Ogura T, Onda S, Takagi W, Sano T, Okuda A, Miyano A, Masuda D, Higuchi K. Prospective clinical study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage using novel balloon catheter (with video). *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(3):716-20.
41. Artifon ELA, Marson FP, Gaidhane M, Kahaleh M, Otoch JP. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference?. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81(4):950-9.
42. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; 85(5): 904-14.
43. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med.* 2011; 8(5):e1001026.
44. Perez-Miranda M, Barclay RL, Kahaleh M. Endoscopic ultrasonography-guided endoscopic retrograde cholangiopancreatography. endosonographic cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012; 22(3):491-509.

45. Dhir V, Bhandari S, Bapat M, Joshi N, Vivekanandarajah S, Maydeo A. Comparison of transhepatic and extrahepatic routes for EUS-guided rendezvous procedure for distal CBD obstruction. *United Eur Gastroenterol J*. 2013; 1(2):103-8.
46. Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage : a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(6):1218-27.
47. Dhir V, Artifon ELA, Gupta K, Vila JJ, Maselli R, Frazao M, Maydeo A. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route. *Dig Endosc*. 2014; 26(3):430-5.
48. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MA-S, Pérez-Millán A, González-Huix F, Gornals J, Iglesias-García J, De la Serna C, Aparicio JR, Subtil JC, Alvarez A, de la Morena F, García-Cano J, Casi MA, Lancho A, Barturen A, Rodríguez-Gómez SJ, Repiso A, Juzgado D, Igea F, Fernandez-Urien I, González-Martin JA, Armengol-Miró JR. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(6):1133-41.
49. Hara K, Yamao K, Mizuno N, Hijioaka S, Imaoka H, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Okuno N, Hieda N, Yoshida T, Niwa Y. Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: Who, when, which, and how?. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(3):1297-303.

50. Oh D, Park DH, Song TJ, Lee SS, Seo D-W, Lee SK, Kim MH. Optimal biliary access point and learning curve for endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy with transmural stenting. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10(1):42-53.
51. Okamoto T, Fujioka S, Yanagisawa S, Yanaga K, Kakutani H, Tajiri H, Urashima M. Placement of a metallic stent across the main duodenal papilla may predispose to cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(6):792-6.
52. Misra SP, Dwivedi M. Reflux of duodenal contents and cholangitis in patients undergoing self-expanding metal stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70(2):317-21.
53. Tyberg A, Desai AP, Kumta NA, Brown E, Gaidhane M, Sharaiha RZ, Kahalen M. EUS-guided biliary drainage after failed ERCP: a novel algorithm individualized based on patient anatomy. *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6):941-6.