VITOR DE SOUSA MEDEIROS

**Eventos adversos das próteses metálicas
autoexpansíveis esofágicas em pacientes com
doença maligna avançada e sobrevida superior a 6
meses**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Medeiros, Vitor de Sousa

Eventos adversos das próteses metálicas
autoexpansíveis esofágicas em pacientes com doença
maligna avançada e sobrevida superior a 6 meses /
Vitor de Sousa Medeiros. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Neoplasias esofágicas 2.Próteses e
implantes 3.Stents 4.Assistência de longa duração
5.Efeitos adversos de longa duração 6.Cuidados
paliativos

USP/FM/DBD-380/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ernivaldo e Liene, por todo amor e suporte, mostrando-me o real sentido da palavra família.

À minha esposa, Marielli, pelo incentivo e amor incondicional.

Aos meus irmãos, Marcos e Túlio, exemplos de amizade, honestidade e companheirismo.

Aos meus familiares e amigos que participaram na minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, Professor Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e coordenador do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), pela sua competência e generosidade, agradeço pela orientação pessoal e profissional durante todas as etapas deste trabalho.

Ao Dr. Bruno da Costa Martins, médico da unidade de Endoscopia do ICESP, por todo o incentivo e empenho em me ajudar durante todas as etapas deste trabalho.

Ao Dr. Luciano Lenz, médico da unidade de Endoscopia do ICESP, pelas sugestões e conselhos que contribuíram com esta dissertação.

Ao Dr. Victor Rossi Bastos, companheiro de estágio de Endoscopia Oncológica no ICESP, pela amizade e ajuda na coleta dos dados.

À equipe do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), pela amizade e ensinamentos.

À Vilma de Jesus Libério, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia da FMUSP pela disponibilidade e prestatividade.

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. 3ª 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
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	9
3	MÉTODOS	11
3.1	Critérios de Inclusão.....	13
3.2	Critérios de Exclusão.....	13
3.3	Implantação da Prótese.....	13
3.4	Seguimento	18
3.5	Manejo da Disfunção da Prótese.....	22
3.6	Análises Estatísticas.....	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Características dos Pacientes	24
4.2	Seguimento	26
4.3	Eventos Adversos.....	27
4.4	Manejo da Disfunção da Prótese.....	30
4.5	Fatores de Risco para os Eventos Adversos.....	31
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	42
7	ANEXO	44
8	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICES	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	- <i>Argon plasma coagulation</i>
CEC	- Carcinoma espinocelular
DRGE	- Doença do refluxo gastroesofágico
EA	- Eventos adversos
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
PMAE	- Prótese metálica autoexpansível
RT	- Radioterapia
TEG	- Transição esofagogástrica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferentes tipos de tubos esofágicos	7
Figura 2 - Espectro de próteses autoexpansíveis esofágicas	7
Figura 3 - Fístula esofagorespiratória secundária à neoplasia esofágica	15
Figura 4 - Adenocarcinoma avançado no esôfago inferior	16
Figura 5 - CEC estenosante no esôfago médio	16
Figura 6 - CEC avançado no esôfago médio	17
Figura 7 - PMAE Wallflex® parcialmente coberta para palição de CEC avançado no esôfago médio	17
Figura 8 - Migração de PMAE para a câmara gástrica	20
Figura 9 - Overgrowth na extremidade distal da prótese	20
Figura 10 - Sangramento secundário a PMAE	20
Figura 11 - Fístula esofágica induzida pela PMAE	21
Figura 12 - Algoritmo do estudo	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características dos pacientes e das próteses esofágicas25

Quadro 2 - Período de ocorrência de cada evento adverso ($p < 0,005$).....27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Probabilidade de EA com o tempo	28
Gráfico 2 -	Curva de sobrevida dos pacientes com e sem eventos adversos	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análises uni e multivariada dos fatores de risco para os eventos adversos pela regressão de Cox.....	32
---	----

RESUMO

Medeiros VS. *Eventos adversos das próteses metálicas autoexpansíveis esofágicas em pacientes com doença maligna avançada e sobrevida superior a 6 meses* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: as próteses metálicas autoexpansíveis (PMAE) são consideradas a melhor forma de tratamento paliativo da disfagia para pacientes com câncer avançado de esôfago. Os eventos adversos (EA) são uma grande preocupação, especialmente em pacientes com melhor prognóstico e maior sobrevida. O presente estudo teve como objetivo avaliar os EA de pacientes que sobreviveram por mais de 6 meses com a prótese esofágica no local. **Métodos:** análise retrospectiva de um banco de dados coletado prospectivamente incluindo todos os pacientes submetidos à colocação de prótese esofágica para o tratamento paliativo de doenças malignas e que permaneceram com a prótese por mais de 6 meses, durante o período de fevereiro de 2009 a fevereiro de 2014 em um centro acadêmico terciário. **Resultados:** sessenta e três pacientes foram incluídos. O seguimento médio foi de 10,7 meses. O sucesso clínico foi alcançado em todos os pacientes e a mediana da patência da prótese foi de 7,1 meses. Eventos adversos ocorreram em 40 pacientes (63,5%), totalizando 62 EA (média de 1,5 EA por paciente). O manejo endoscópico dos EA foi bem-sucedido em 84,5% dos casos, com uma média de 1,6 reintervenções por paciente. A análise univariada revelou que a capacidade funcional, a idade e a radioterapia pós-prótese apresentaram tendência ao maior risco de EA. A análise multivariada revelou que apenas a capacidade funcional foi associada a EA ($p = 0,025$; HR = 4,1). **Conclusão:** eventos adversos são comuns em pacientes com prótese metálica de esôfago por período prolongado para palição de doenças malignas. No entanto, o evento adverso não foi relacionado com maior taxa de mortalidade, e a maioria das complicações pôde ser manejada endoscopicamente com sucesso. Apenas a capacidade funcional foi um fator de risco para os EA. Os presentes dados sugerem que a prótese metálica é uma opção válida para a palição de condições esofágicas malignas, mesmo quando se espera sobrevida maior que 6 meses.

Descritores: neoplasias esofágicas; próteses e implantes; stents; assistência de longa duração; efeitos adversos de longa duração; cuidados paliativos

ABSTRACT

Medeiros VS. *Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background and Aims: self-expandable metallic stents (SEMS) are considered the best palliative treatment of dysphagia for patients with advanced esophageal cancer. Adverse events (AE) are a major concern, especially in patients with better prognosis and longer survival. The present study aimed to evaluate the AE of patients who survived longer than 6 months with esophageal stents in place. **Methods:** retrospective analysis of a prospectively collected database including all patients submitted to esophageal stent placement for the palliation of malignant diseases, during the period from February 2009 to February 2014 at a tertiary-care academic center, who remained with the stent longer than 6 months. **Results:** sixty-three patients were included. Mean follow-up was 10,7 months. Clinical success was achieved in all patients, and the median stent patency was 7,1 months. Adverse events occurred in 40 patients (63.5%), totaling 62 AE (mean 1.5 AE per patient). Endoscopic management of AE was successful in 84.5% of cases, with a mean of 1.6 re-interventions per patient. The univariate analysis revealed that performance status, age and post-stent radiotherapy presented a trend to higher risk of AE. The multivariate analysis revealed that only performance status was associated with AE ($p = 0,025$; HR = 4.1). **Conclusions:** AE are common in patients with long-term esophageal stenting for malignancy. However, AE was not related to higher mortality rate, and most complications could be successfully managed by endoscopy. Only performance status was a risk factor for AE. Our data suggest that metallic stenting is a valid option for the treatment of malignant esophageal conditions, even when survival longer than 6 months is expected.

Descriptors: esophageal neoplasms; prostheses and implants; stents; long-term care; long term adverse effects; palliative care

1 INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de óbito em países economicamente desenvolvidos e ocupa o segundo lugar em países em desenvolvimento. A prevalência do câncer está aumentando nos países economicamente em desenvolvimento como resultado do crescimento e do envelhecimento populacional, bem como da adoção de escolhas de estilo de vida cada vez mais associadas à ocorrência desta doença incluindo tabagismo, sedentarismo e dietas hipercalóricas com altos teores de gordura e pobre em fibras (“dieta ocidentalizada”) (Jemal *et al.*, 2011).

O câncer de esôfago é o oitavo tumor mais incidente no mundo e a sexta causa mais comum de morte por câncer, com uma estimativa de 456 mil casos e mais de 400 mil óbitos por esta neoplasia em 2012 (Jemal *et al.*, 2011; Howlader *et al.*, 2017), sendo que mais de 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento (Dai *et al.*, 2014). Para o Brasil no ano de 2018, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se a incidência de cerca de 8.240 casos de câncer de esôfago em homens e 2.550 em mulheres (INCA, 2017).

O prognóstico é ruim, uma vez que mais da metade dos pacientes com este tipo de tumor apresenta, já ao diagnóstico, doença localmente avançada ou metastática (Park *et al.*, 2010), acarretando sobrevida em 5 anos abaixo de 20% (Dai *et al.*, 2014). Em estudo retrospectivo realizado no

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) onde foram analisados 565 pacientes com câncer de esôfago, observou-se que o tempo médio entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é longo ($4,31 \pm 2,85$ meses) e isso leva a estágios mais avançados no momento do diagnóstico com predomínio do estágio IIIC e IV em mais da metade dos casos (Tustumi *et al.*, 2017), o que dificulta as chances de tratamento curativo dos pacientes, já que os melhores resultados são encontrados quando o diagnóstico é realizado de forma precoce (Pennathur *et al.*, 2013).

Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma espinocelular (CEC), derivado do epitélio de revestimento e o adenocarcinoma, proveniente do tecido glandular de mucosa e submucosa, este localizado predominantemente na transição esofagogástrica (TEG) (Shenfine *et al.*, 2005).

Apesar da tendência de inversão nas taxas de câncer de esôfago para os dois tipos histológicos principais em alguns países do ocidente principalmente, isso em função da mudança nos hábitos de vida, o CEC ainda é o subtipo que predomina mundialmente (Jemal *et al.*, 2011; Pennathur *et al.*, 2013). A área de maior prevalência de CEC é conhecida como o cinturão do câncer de esôfago e compreende a China, a Turquia, o Irã e a Ásia central, apresentando incidências anuais de cerca de 100 casos a cada 100.000 habitantes (Zhang *et al.*, 2012).

Os fatores de risco diferem entre o CEC e o adenocarcinoma. Os principais fatores de risco relacionados ao CEC são sexo masculino, etnia negra, tabagismo, etilismo, consumo da bebida erva-mate em elevada temperatura, alimentos ricos em nitritos e nitratos, neoplasia primária de

cabeça e pescoço, acalasia, ingestão de substâncias cáusticas e tilose. Já para o adenocarcinoma, diferentemente do CEC, o consumo de álcool não parece ter relação com o aumento do risco de desenvolvimento desse câncer e os principais fatores de risco são a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) que predispõe ao esôfago de Barrett, importante precursor do adenocarcinoma, sexo masculino, etnia branca, obesidade e tabagismo (Chuong *et al.*, 1984; Hashimoto *et al.*, 2005; Domper Arnal *et al.*, 2015; INCA, 2017).

A ressecção cirúrgica é o pilar do tratamento curativo do câncer esofágico, contudo, a maioria dos pacientes apresenta doença inoperável e sem o tratamento apropriado, a capacidade de ingerir alimentos deteriora rapidamente, sendo a disfagia o sintoma predominante em mais de 70% dos pacientes com esta neoplasia (Dai *et al.*, 2014). A estenose esofágica e a fístula esofagorrespiratória são complicações frequentes e estão geralmente associadas à perda ponderal, deficiência nutricional e baixa qualidade de vida (ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2013).

Várias intervenções para o controle da disfagia têm surgido nos últimos anos, tais como as próteses metálicas autoexpansíveis (PMAE), a braquiterapia, a associação de quimio e radioterapia, o tratamento com laser e a terapia fotodinâmica (Hanna *et al.*, 2012).

Os princípios da palição se aplicam igualmente aos dois subtipos mais comuns de neoplasia esofágica, com variações individuais em modalidades e técnicas de acordo com as características e a localização do tumor (Dai *et al.*, 2014).

A paliação rápida e persistente da disfagia buscando a melhora na qualidade de vida é um dos principais desafios no tratamento de pacientes com câncer de esôfago incurável. A braquiterapia e a colocação de prótese autoexpansível são as duas opções de tratamento paliativo com maior evidência para esses pacientes (Vleggaar e Siersema, 2011). Dois estudos controlados e randomizados que compararam a colocação da PMAE com braquiterapia mostraram que a inserção da prótese fornece paliação rápida da disfagia em comparação com a braquiterapia. No entanto, essa diferença na eficácia tende a cair com o passar do tempo, especialmente após 3 meses (Homs *et al.*, 2004; Bergquist *et al.*, 2005).

Revisão sistemática da colaboração Cochrane incluiu 3.684 pacientes de 53 estudos, comparando a eficácia de diferentes intervenções utilizadas para paliação da disfagia secundária a neoplasias primárias de esôfago e da transição esofagogástrica. As técnicas ablativas, incluindo laser e terapia fotodinâmica, requerem maior número de reintervenções e expertise, com taxa de sucesso menor do que a inserção da PMAE, levando a conclusão de que as PMAEs são seguras, efetivas e mais rápidas no alívio sintomático quando comparado às outras modalidades (Dai *et al.*, 2014).

As PMAEs promovem o alívio da disfagia de forma rápida, eficiente e duradoura em aproximadamente 90% dos casos (Baron, 2001), sendo a modalidade de paliação mais comum em todo o mundo (White *et al.*, 2009; Vleggaar e Siersema, 2011) e são consideradas o principal tratamento paliativo deste sintoma para pacientes com câncer de esôfago avançado (Parthipun *et al.*, 2014; Mangiavillano *et al.*, 2015; Park *et al.*, 2015). Outra

vantagem das próteses metálicas em relação a outros métodos paliativos é que elas podem ser usadas para tratar a disfagia devido à compressão por lesões neoplásicas extrínsecas, embora a melhora sintomática seja menor do que quando comparada aos pacientes com câncer de esôfago (Baron, 2001).

As próteses rígidas têm sido usadas para aliviar quadros obstrutivos do trato gastrointestinal. O primeiro dispositivo com este fim para lesões malignas de esôfago foi feito de marfim descalcificado e colocado por Leroy d'Etiolles em 1845. Em 1887, Sir Charles Symonds utilizou um objeto de metal. Nas décadas de 50 e 60, os tubos de Mousseau e de Celestin, ambos inseridos por tração através de laparotomia, foram amplamente utilizados. Em 1977, um tubo inserido endoscopicamente sem necessidade de laparotomia, foi introduzido por Atkinson e Ferguson (Kubba e Krasner 2000; Maluf-Filho *et al.*, 2006). Os tubos plásticos de polivinil embora, efetivos e menos caros, apresentam inserção traumática e está associado a taxas elevadas de complicações imediatas (5% a 15%) e mortalidade (2% a 4%) (Ramirez *et al.*, 1997; Maluf-Filho *et al.*, 2006).

Atualmente todas as PMAEs disponíveis são fabricadas com fios de nitinol, uma liga de níquel e titânio conhecida por suas propriedades de memória e elasticidade, representando grande avanço em relação às próteses plásticas e de aço inoxidável para a paliação de neoplasias (Kim *et al.*, 2017). Essa tecnologia também é aplicada para paliação de lesões no esôfago cervical, onde o implante da prótese pode ser desafiador. Estudos demonstram que PMAEs com desenho específico podem ser implantadas de

forma segura e eficaz no segmento cervical do esôfago (Bayratkar *et al.* 2013; Battaglia *et al.* 2016). A Figura 1 ilustra diferentes tipos de tubos rígidos esofágicos (tubo de Celestin com mecanismo antimigração, tubo Wilson-Cook com cuff, tubo Atkinson e tubo Celestin) e Figura 2 mostra espectro de próteses autoexpansíveis esofágicas, incluindo prótese plástica, próteses metálicas parcialmente e totalmente recobertas.

Figura 1 - Diferentes tipos de tubos esofágicos [Fonte: Cusumano *et al.*, 1992]

Figura 2 - Espectro de próteses autoexpansíveis esofágicas [Fonte: Vleggaar e Siersema, 2011]

No entanto, os eventos adversos (EA) em longo prazo como migração, sangramento, fístula e crescimento excessivo de tecido hiperplásico ou tumoral, são eventos comuns das PMAEs definitivas e causam preocupação, especialmente em pacientes com melhor prognóstico e maior sobrevida (McManus *et al.*, 2001; Burstow *et al.*, 2009).

Não existe consenso na literatura quanto à definição do tempo que se considera para um evento adverso relacionado à prótese metálica de esôfago ser intitulado de evento adverso de longo prazo, variando de 4 semanas após a inserção da prótese inicial (Homann *et al.*, 2008) até 120 dias (Schoppmann *et al.*, 2013).

A incidência de EA relacionados às próteses esofágicas de longo prazo varia amplamente na literatura, com valores entre 20% e 50% (Homann *et al.*, 2008; ASGE Standards of Practice Committee *et al.*, 2012; Schoppmann *et al.*, 2013). No entanto, a maioria dos dados relativos às taxas de EA tardios é de coortes relativamente pequenas com tempo médio da permanência das próteses menor que 150 dias (Schoppmann *et al.*, 2013).

2 OBJETIVOS

Avaliar a taxa de eventos adversos entre os pacientes que sobreviveram mais de 6 meses com as próteses metálicas e o manejo endoscópico desses eventos adversos, bem como estudar possíveis fatores preditivos associados aos eventos adversos relacionados às próteses metálicas autoexpansíveis neste cenário.

3 MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva de base de dados coletada prospectivamente, incluindo todos os pacientes submetidos à implantação de prótese esofágica metálica autoexpansível para palição de estenoses neoplásicas ou fístulas malignas, no período compreendido entre fevereiro de 2009 a fevereiro de 2014, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Após a avaliação multidisciplinar, os pacientes foram considerados fora do alcance do tratamento cirúrgico e oncológico curativos.

Para os fins deste estudo, apenas os pacientes que permaneceram com a prótese por mais de 6 meses foram incluídos na análise. Os pacientes com estenose benigna ou fístula devido à deiscência de anastomose foram excluídos.

Os registros médicos foram revisados e os seguintes dados foram coletados: idade, gênero, local da obstrução ou local da fístula, tipo de tumor, tipo da prótese metálica, desfecho do procedimento (sucesso técnico e complicações relacionadas ao procedimento), desfecho clínico, quimioterapia paliativa ou radioterapia prévia ou posterior à colocação da prótese.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1.954.013 (Anexo A).

3.1 Critérios de Inclusão

- Ter diagnóstico de neoplasia maligna com envolvimento esofágico.
- Pacientes não candidatos ao tratamento curativo clínico e cirúrgico, após avaliação multidisciplinar.
- Ser acompanhado pela equipe de Oncologia Clínica ou Oncologia Cirúrgica do ICESP.
- Permanência da prótese metálica esofágica por mais de 6 meses.

3.2 Critérios de Exclusão

- Menores de 18 anos.
- Pacientes tratados com prótese metálica esofágica em função de estenose benigna ou fístula relacionada à deiscência de anastomose.

3.3 Implantação da Prótese

Os procedimentos foram realizados sob sedação consciente ou anestesia geral, sempre sob a supervisão de anesthesiologista, com os pacientes posicionados em decúbito lateral esquerdo ou em posição supina. A distância endoscópica dos incisivos foi utilizada para definir a localização do tumor, que neste estudo foi feita da seguinte maneira: de 15-25 cm terço superior; de 25-32 cm terço médio e terço inferior de 32-40 cm.

Quando foi possível transpor o tumor com um endoscópio convencional, um fio-guia metálico foi utilizado para guiar a inserção da prótese. No caso da

lesão ser transponível apenas pelo endoscópio de menor calibre, foi utilizado então o fio-guia hidrofílico. Quando o tumor não era transponível ao endoscópio ou quando os endoscópios finos não estavam disponíveis, um fio-guia hidrofílico pré-montado em cateter biliar padrão foi usado para atravessar a estenose sob monitoração fluoroscópica e com o auxílio de contraste iodado estimar o comprimento da lesão.

Marcadores metálicos externos ou a injeção de Lipiodol® (Delpharm Tours, Chambray Lês Tours, França) nas paredes esofágicas foram utilizados para demarcar os limites do tumor. O comprimento da prótese foi escolhido para cobrir pelo menos 2 cm além de cada extremidade do tumor.

O dispositivo de disparo da prótese era cuidadosamente avançado sobre o fio-guia até a extremidade distal da mesma encontrar-se pelo menos 2 cm abaixo da margem distal do tumor. Por fim, a prótese era posicionada sob controle fluoroscópico e, em seguida, efetuado o disparo retraindo lentamente a bainha externa do dispositivo. Uma vez que a prótese era totalmente liberada, o dispositivo de disparo e o fio-guia eram removidos. Para os tumores do terço superior, perto do cricofaríngeo, o controle endoscópico também foi utilizado para assegurar o melhor posicionamento da extremidade proximal da prótese. Um esofagograma com solução à base de iodo foi obtido imediatamente após a colocação da prótese para confirmar o fluxo adequado de contraste até a câmara gástrica e para confirmar o fechamento das fístulas quando presentes.

Para lesões localizadas no esôfago proximal, foi empregado um modelo dedicado de prótese parcialmente recoberta com o formato da extremidade proximal de baixo perfil (Choostent®, MI. Tech, Pyeongtaek, Coreia). Para as lesões localizadas no esôfago médio, utilizou-se uma prótese padrão,

parcialmente recoberta, ou menos frequentemente uma prótese totalmente recoberta, com diâmetro do corpo da prótese de 18 mm a 23 mm e diâmetro das extremidades de 23 mm a 28 mm (Wallflex[®] e Ultraflex[®], Boston Scientific, Watertown EUA, Evolution[®], Wilson Cook Medical, Letchworth, Inglaterra; Hanarostent[®], MI. Tech, Pyeongtaek, Coreia; Endoflex, Voerde, Alemanha). Caso fosse previsto que a prótese atravessaria a junção esofagogástrica (prótese em posição transcárdica), era utilizada uma prótese parcialmente recoberta com válvula antirrefluxo (Hanarostent[®] Esophagus Valve, MI Tech, Pyeongtaek, Coreia).

Os pacientes receberam analgesia preventiva com morfina numa dose de 10 mg por via oral, 3 vezes ao dia, associada a um analgésico não opioide por 14 dias. Após este período, era permitida a utilização de analgésicos simples sob demanda (como paracetamol, por exemplo) para o controle de dor leve.

As Figuras 3, 4 e 5 ilustram situações nas quais foi indicada a palição com a PMAE e as Figura 6 e 7 exemplificam um caso de implantação de prótese parcialmente recoberta.

Figura 3 - Fístula esofagorespiratória secundária à neoplasia esofágica

Figura 4 - Adenocarcinoma avançado no esôfago inferior

Figura 5 - CEC estenosante no esôfago médio

Figura 6 - CEC avançado no esôfago médio

Figura 7 - PMAE Wallflex® parcialmente coberta para palição de CEC avançado no esôfago médio

3.4 Seguimento

O sucesso técnico foi definido como a liberação da prótese em posição adequada seguida da sua expansão completa por meio das lesões obstrutivas ou a oclusão de orifícios fistulosos com ausência de extravasamento de contraste confirmado pelo esofagograma ao fim do procedimento. O sucesso clínico foi definido quando os pacientes puderam retomar a ingestão oral de alimentos líquidos e sólidos e nos casos de fístula, sem tossir ou apresentar sensação de sufocamento.

Os EA esperados foram migração, crescimento excessivo de tecido hiperplásico ou tumoral (da literatura inglesa *ingrowth/overgrowth*), impactação alimentar, sangramento, perfuração esofágica, fístulas induzidas pela prótese, dor refratária e refluxo gastroesofágico intenso, sendo assim definidos:

- Migração: quando ocorre o deslocamento distal da prótese após a sua implantação em local adequado confirmado por endoscopia.
- *Ingrowth* e *overgrowth*: quando ocorre o crescimento de tecido hiperplásico ou tumoral por sobre uma ou ambas as extremidades da prótese metálica ou ainda por entre a malha de nitinol, levando o paciente à disfagia e impedindo a passagem do endoscópio padrão.
- Impactação alimentar: quando ocorre impactação de bolo alimentar em qualquer seguimento da prótese metálica (extremidade proximal, corpo da prótese ou extremidade distal), levando o paciente à disfagia, com necessidade de remoção endoscópica.

- Sangramento: quando ocorre hemorragia exteriorizada por hematêmese ou melena em função do contato da malha de nitinol da prótese metálica com o tecido tumoral identificado à endoscopia, associado à repercussão clínica (queda hematemática, aumento da frequência cardíaca e/ou queda dos níveis pressóricos).
- Perfuração esofágica: quando ocorre tardiamente devido a isquemia da parede esofágica em função do contato persistente da prótese com a mesma, confirmada por exame de imagem.
- Fístula esofagorespiratória: na presença de um orifício fistuloso na parede esofágica na extensão da prótese, detectado pela endoscopia, associado a sintoma típico (tosse ao ingerir líquidos).
- Dor refratária: quando ocorre dor torácica de forte intensidade após a implantação da prótese metálica não responsiva a associação de um analgésico simples e um opioide oral por mais de 2 semanas.
- Refluxo gastroesofágico intenso: quando após a inserção da prótese o paciente apresenta pirose e regurgitação associado a erosões esofágicas confluentes à endoscopia.

As Figuras de 8 a 11 ilustram alguns eventos adversos relacionados as PMAE identificados pela endoscopia.

Figura 8 - Migração de PMAE para a câmara gástrica

Figura 9 - *Overgrowth* na extremidade distal da prótese

Figura 10 - Sangramento secundário a PMAE

Figura 11 - Fístula esofágica induzida pela PMAE

Os EA foram classificados em menores quando a disfunção da prótese poderia ser corrigida clínica ou endoscopicamente e não havia situação de ameaça à vida; ou eventos maiores quando existia risco de morte ou quando demandava uma grande intervenção, como uma cirurgia, por exemplo.

A morte relacionada ao evento adverso foi definida como a morte do paciente causada por um evento adverso relacionado à prótese.

Caso um evento adverso fosse adequadamente tratado, porém recorresse mais tarde, ele era considerado como um novo evento adverso.

O tempo de seguimento foi definido a partir do dia da implantação da prótese até a última visita clínica ou o óbito do paciente. Após a colocação da prótese, as consultas de rotina foram agendadas em 1, 3, 6, 9 e 12 meses. Para os pacientes que perderam a consulta, o contato por telefone foi feito para efetuar uma entrevista de acompanhamento. A presença de sintomas sugestivos de mau funcionamento da prótese tais como recorrência da disfagia, tosse relacionada à deglutição de líquidos, e odinofagia, indicou reavaliação endoscópica.

3.5 Manejo da Disfunção da Prótese

Se houvesse deslocamento distal da prótese, porém com a mesma permanecendo no esôfago, a tração endoscópica era obtida usando pinça dente de rato (Martins *et al.*, 2014). As próteses que migraram para o estômago foram removidas com uma pinça dente de rato e um empurrador biliar, conforme descrito por Martins *et al.* (2012). O crescimento de tecido hiperplásico ou tumoral foi tratado por meio de coagulação com plasma de argônio (APC), dilatação ou a combinação de ambos os métodos. Em casos refratários, foi implantada uma segunda prótese. A fístula induzida pela prótese foi tratada pela colocação de uma nova prótese.

3.6 Análises Estatísticas

A sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste log-rank. A análise univariada por regressão de Cox foi utilizada para explorar a associação entre as variáveis preditoras e a variável de resultado (eventos adversos). As variáveis com $p \leq 0,1$ foram incluídas na análise multivariada por regressão de Cox. Para comparação categórica de dados, o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram usados conforme apropriado. O significado estatístico foi definido como $p \leq 0,05$. A modelagem estatística e os testes foram realizados com o *software* SPSS versão 21.0.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos Pacientes

De fevereiro de 2009 a fevereiro de 2014, 250 pacientes foram submetidos à inserção de uma prótese metálica de esôfago, dos quais 63 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Houve predominância de homens (74,6%) com idade média de 61,4 anos (42-79). A capacidade funcional com base no *performance status* de acordo com o *Eastern Cooperative Oncological Group* (PS-ECOG) (Oken *et al.*, 1982) foi ECOG 0 (n = 10), ECOG 1 (n = 26), ECOG 2 (n = 18) e ECOG 3 (n = 9). O câncer mais comum foi o carcinoma espinocelular (80,9%) e a maioria das lesões estava localizada no esôfago médio (53,9%). Quanto às próteses colocadas inicialmente, 56 foram parcialmente cobertas (88,8%) e sete eram totalmente cobertas. As características demográficas são mostradas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características dos pacientes e das próteses esofágicas

Características	Total
Média de idade, anos	61,4
Gênero (masculino/feminino)	47/16
Localização do tumor	
Terço superior	8
Terço médio	34
Terço inferior	21
Histologia	
Carcinoma escamocolumnar	51
Adenocarcinoma	10
Outros	2
Indicação da prótese metálica	
Disfagia	49
Fístula isolada	8
Disfagia com fístula	4
Compressão extrínseca	2
Estadiamento TNM	
Estágio III	42
Estágio IV	21
ECOG*	
0	10
1	26
2	18
3	9
Tipo de prótese	
Totalmente coberta	7
Parcialmente coberta	56
Marca da prótese	
Evolution®	24
Wallflex®	15
Hanaro®	14
Others®	10
Terapia pré-prótese	
Radioterapia (sim/não)	20/43
Quimioterapia (sim/não)	44/19
Terapia adicional com a prótese <i>in situ</i>	
Radioterapia (sim/não)	14/49
Quimioterapia (sim/não)	47/16
Comprimento da prótese (cm)	
< 10,5	31
10,6-12,5	23
> 12,5	9
Diâmetro da prótese (mm)	
18-22	37
≥ 23	26
Tamanho médio dos tumores (cm)	6,93

*Eastern Cooperative Oncological Group Performance status

4.2 Seguimento

A indicação para colocação da prótese foi a disfagia por doença maligna com envolvimento esofágico em 49 pacientes (77,7%), fístula maligna (n = 8, 12,6%), disfagia associada à fístula (n = 4, 6,3%) e compressão extrínseca (n = 2, 3,1%). A mediana do tempo de patência da prótese (até o óbito ou a disfunção da prótese) foi de 7,1 meses (DP $\pm$ 3,8), sendo que apenas quatro pacientes tiveram a prótese removida durante o seguimento.

O tempo médio de seguimento foi de 10,7 meses (6,1-25 meses). Ao final do seguimento, 37 (58,7%) pacientes aceitavam a ingestão oral com auxílio da prótese. Vinte e seis pacientes (41,2%) não aceitaram a ingestão oral: 20 por caquexia e seis por disfunção da prótese refratária ao tratamento endoscópico. Estes pacientes foram alimentados através de sonda nasoenteral ou uma sonda de gastrostomia.

Houve dois casos de compressão esofágica extrínseca causada por câncer metastático de mama e de pulmão. O primeiro paciente teve três episódios de *ingrowth/overgrowth* e todos foram endoscopicamente tratados com sucesso, tendo o paciente sobrevivido por 25 meses com a prótese pérvia. O paciente com câncer de pulmão teve dois episódios de *ingrowth/overgrowth*, ambos tratados com sucesso por endoscopia. A disfagia reocorreu 12,8 meses após a inserção inicial da prótese, quando uma sonda nasoenteral foi colocada e o paciente faleceu 10 dias após.

4.3 Eventos Adversos

Os eventos adversos ocorreram em 40 pacientes (63,5%), sendo que 16 pacientes apresentaram mais de um evento adverso e cinco pacientes tiveram a recorrência de um EA previamente tratado (quatro pacientes apresentaram recorrência de *ingrowth/overgrowth* e um paciente teve nova migração) totalizando 62 EA e perfazendo uma média de 1,5 EA por paciente. Cinco destes ocorreram dentro de 30 dias da colocação da prótese, 18 ocorreram entre 30-180 dias e 39 ocorreram após 180 dias ($p = 0,042$). O Quadro 2 mostra a ocorrência de cada evento adverso de acordo com três períodos diferentes de tempo. Gráfico 1 mostra a probabilidade de ocorrência de EA com o tempo.

Quadro 2 - Período de ocorrência de cada evento adverso ($p < 0,005$)

Eventos adversos	< 30 dias	30-180 dias	> 180 dias
<i>Ingrowth/overgrowth</i>	-	8	24
Fístula	-	6	7
Migração	4	2	3
Impactação alimentar	1	-	3
Sangramento	-	-	2
DRGE	-	1	-
Dor	-	1	-
Total	5	18	39

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico

Gráfico 1 - Probabilidade de EA com o tempo

A maioria dos EA ($n = 47$, 75,8%) foi eventos menores e incluíram dor refratária (1), refluxo intenso (1), migração (9), *ingrowth/overgrowth* (32) e impactação alimentar (4). Houve 15 EA maiores, dos quais 13 fístulas esofágicas e duas hemorragias. O tratamento endoscópico foi tentado em nove de 15 EA maiores com sucesso em seis deles. Três EA maiores foram fatais: dois pacientes tiveram fístulas esofagorespiratórias e morreram por sepse pulmonar e um faleceu por sangramento tumoral. A Figura 12 resume os EA e as intervenções endoscópicas.

* Pacientes não submetidos à intervenção endoscópica foram paliados com sonada nasoenteral ou gastrostomia; † Impactação alimentar (4) e DRGE (1); NA: não aplicável. Complicação não passível de tratamento endoscópico.

Figura 12 - Algoritmo do estudo

4.4 Manejo da Disfunção da Prótese

O tratamento endoscópico não foi tentado em todas as complicações relacionadas à prótese. Quando os pacientes foram considerados muito graves (geralmente, devido à caquexia) para serem submetidos a uma intervenção endoscópica de tunelização tumoral, eles foram paliados com sonda nasoenteral ou gastrostomia. Vinte e seis pacientes da presente coorte evoluíram para esta condição e o tempo médio para cessação dos esforços de palição endoscópica nestes casos foi de 8,3 meses. Quando o tratamento endoscópico foi tentado, a taxa de sucesso foi de 84,5% e o número médio de reintervenções por paciente foi de 1,6 (variando de 0 a 10). Um paciente com dor refratária necessitou de analgesia com morfina por 4 meses após a colocação da prótese. O manejo dos três EA mais comuns é descrito resumidamente a seguir:

Ingrowth ou *overgrowth* (n = 32):

- 11 tratados com APC e / ou dilatação.
- 13 pacientes necessitaram de uma segunda prótese.
- Oito pacientes foram para cuidados paliativos (sonda nasoenteral).

Fístula induzida pela prótese (n = 13):

- 7 receberam uma segunda PMAE (seis com sucesso clínico).
- Seis cuidados paliativos (sonda nasoenteral ou gastrostomia).

Migração (n = 9):

- Cinco próteses reposicionadas com sucesso pela endoscopia.
- Duas próteses foram completamente removidas e os pacientes receberam uma segunda prótese.
- Dois pacientes foram para cuidados paliativos (sonda nasoenteral).

4.5 Fatores de Risco para os Eventos Adversos

A análise univariada mostrou que a capacidade funcional com base no *performance status* (PS-ECOG), a idade e a radioterapia após implantação da prótese apresentaram tendência ao maior risco de EA. No entanto, na análise multivariada, apenas o ECOG foi associado a EA. Pacientes com ECOG diferente de 0 apresentaram maior risco de EA (HR = 4,1, IC 95%, 1.339-12.105). Não houve correlação estatisticamente significativa entre EA e quimioterapia, radioterapia, características das próteses ou características do tumor (Tabela 1). Os pacientes submetidos à quimioterapia antes da inserção da prótese não apresentaram maior taxa de migração (13,6% vs. 10,5%, $p > 0,999$) assim como os pacientes submetidos à radioterapia antes da inserção da prótese também não apresentaram maiores taxas de migração (10% vs. 14%; $p > 0,999$) ou de novas fístulas (25% vs. 18,6%; $p = 0,739$). Os pacientes que apresentaram EA sobreviveram mais do que os pacientes sem EA (Gráfico 2).

Tabela 1 - Análises uni e multivariada dos fatores de risco para os eventos adversos pela regressão de Cox

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	HR	IC (95%)	p	HR	IC (95%)	p
Idade	0,958	0,913-1,004	0,075	0,961	0,916-1,007	0,095
Tipo histológico (extra esofágico/CEC)	3,140	0,743-13,438	0,123			
Tipo histológico (adenocarcinoma/CEC)	1,114	0,505-2,457	0,788			
Localização do tumor (inferior/superior)	2,036	0,586-7,068	0,263			
Localização do tumor (médio/superior)	1,441	0,427-4,866	0,557			
Extensão do tumor	0,971	0,852-1,105	0,653			
Fístula (sim/não)	1,786	0,806-3,959	0,153			
Estadiamento TNM	1,466	0,757-2,842	0,257			
ECOG (1-3/0)	4,115	1,339-12,105	0,010	3,672	1,177-11,456	0,025
Quimioterapia pré-prótese (sim/não)	0,937	0,479-1,834	0,850			
Quimioterapia pós-prótese (sim/não)	0,483	0,144-1,616	0,238			
Radioterapia pré-prótese (sim/não)	0,989	0,498-1,964	0,974			
Radioterapia pós-prótese (sim/não)	1,833	0,937-3,587	0,077	1,229	0,598-2,526	0,574
Marca da prótese (outras/Evolution®)	1,055	0,352-3,163	0,923			
Marca da prótese (outras/Wallflex®)	1,454	0,448-4,725	0,533			
Marca da prótese (outras/Hanaro®)	0,444	0,129-1,525	0,197			
Calibre da prótese	1,089	0,958-1,238	0,193			
Comprimento da prótese	1,031	0,894-1,189	0,671			
Cobertura da prótese (parcial/total)	1,591	0,487-5,197	0,445			
Transcárdiaca (não/sim)	1,293	0,652-2,562	0,462			
Duração da prótese	0,999	0,997-1,002	0,543			

CEC: carcinoma espinocelular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Gráfico 2 - Curva de sobrevida dos pacientes com e sem eventos adversos

5 DISCUSSÃO

A prótese metálica de esôfago é a intervenção paliativa frequentemente indicada para disfagia e para fístula esofágica maligna (Dai *et al.*, 2014). Apesar de ser método eficiente e seguro, proporcionando alívio rápido da disfagia, os eventos adversos podem ocorrer em até metade dos pacientes em algumas séries, (Homann *et al.*, 2008) tornando esta uma preocupação em pacientes com maior sobrevida. É importante ressaltar que com o tratamento paliativo atual do carcinoma de células escamosas, a sobrevida pode atingir até 19 meses (Bedenne *et al.*, 2007). Neste estudo, apresentaram-se dados relacionados a apenas pacientes com doença neoplásica avançada, paliados com prótese metálica e com sobrevida superior a 180 dias com a prótese em posição adequada. A maioria dos dados disponíveis na literatura inclui pacientes com menor tempo de prótese ou coorte heterogênea de pacientes com condições benignas e malignas (Larssen *et al.*, 2012; Battersby *et al.*, 2012; Schoppmann *et al.*, 2013).

A taxa geral de EA na presente coorte foi de 63,5%. Trinta e quatro dos 63 pacientes (53,9%) tiveram que se submeter à reintervenção endoscópica (média de 1,6 reintervenções por paciente). Apesar da alta incidência de EA, 75,8% foram considerados EA menores, com sucesso em 84,8% das complicações manejadas clínica ou endoscopicamente. A maioria dos EA ocorreu após 180 dias e a sobrevida mediana de pacientes com EA

foi maior do que a dos pacientes que não apresentaram EA (13,2 vs. 7,9 meses $p < 0,001$). É provável que os pacientes que sobreviveram mais, tiveram um tempo maior de vivenciar os eventos adversos. Esses achados indicam chance cumulativa de EA com a prótese metálica por período prolongado, sem impacto na mortalidade. Homann *et al.* (2008) analisaram 133 pacientes com PMAE esofágica e encontraram uma incidência geral de complicações tardias de 53,4%. No entanto, a definição do ponto de corte para complicações tardias foi de apenas 4 semanas. Corroborando com os presentes resultados, os autores descobriram que a sobrevida mediana em pacientes submetidos à terapia endoscópica foi maior que em pacientes que não necessitaram de reintervenção.

A taxa de EA na presente coorte foi maior do que a relatada em outros estudos. Schoppmann *et al.* (2013) avaliaram retrospectivamente a segurança e a eficácia da prótese metálica de esôfago de longo prazo (> 120 dias) para diversas indicações em 70 pacientes. A taxa geral de complicações foi de 30% e a reintervenção endoscópica foi necessária em 17,1% dos pacientes. No entanto, sua coorte incluiu pacientes com estenose benigna e fístula pós-operatória e 60% das próteses foram colocadas transitoriamente. Além disso, não fica claro quantos pacientes foram submetidos à remoção das próteses. A maior taxa de EA neste estudo provavelmente reflete o fato de que a presente coorte incluiu apenas pacientes paliativos com doença avançada e que permaneceram com a prótese por mais de 180 dias.

O impacto da quimiorradiação nos resultados das PMAE de esôfago é contraditório na literatura. Alguns estudos relatam sobrevida mais longa para pacientes paliados com PMAE esofágica que também receberam quimioterapia e/ou radioterapia, em comparação com aqueles que receberam apenas a prótese metálica e, além disso, a radioterapia poderia prolongar a permeabilidade geral da prótese (Burstow *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2010). No entanto, existem algumas evidências para sustentar que a terapia adjuvante pode aumentar os EA relacionados à prótese, especialmente a migração (Dai *et al.*, 2014; Nagaraja *et al.*, 2014). No presente estudo, foi encontrada uma tendência para maiores taxas de EA em pacientes submetidos à RT, embora não estatisticamente significativo ($p = 0,08$).

A migração foi a terceira complicação mais comum na presente série. A eficácia das medidas antimigração é sempre uma questão de debate (Martins *et al.*, 2014). Para minimizar o risco de migração, foi dada preferência por próteses parcialmente recobertas, no cenário paliativo. Curiosamente, todos os nove pacientes que tiveram migração da prótese, apresentavam uma prótese parcialmente recoberta e nenhum dos pacientes com a prótese totalmente recoberta apresentou esta complicação. Clipes padrões parecem muito frágeis para manter a prótese no lugar, embora seja técnica simples e de baixo custo. Na prática, quando se julga que há risco maior de migração como, por exemplo, na utilização de prótese metálica para o tratamento de uma fístula maligna sem estenose, utiliza-se método de fixação externa temporário, modificado a partir da técnica de Shim, conforme descrito anteriormente por da Costa Martins *et al.* (2013). Das técnicas

antimigratórias disponíveis, somente a sutura endoscópica parece durar mais nos primeiros dias, o que seria o período de maior risco de migração, já que as extremidades descobertas da prótese não seriam incorporadas na parede do esôfago. Dos quatro episódios de migração durante os primeiros 30 dias observados na presente série, duas ocorreram em um paciente com acalasia e o esôfago dilatado não acomodou a prótese. Excluindo essa situação incomum, teríamos duas migrações antes de 30 dias em 62 pacientes, ou uma taxa de migração de 3,2% para 30 dias. Este achado depõe contra o uso rotineiro de medidas antimigratórias.

Em um estudo retrospectivo de pacientes com estenoses malignas de esôfago submetidos à colocação de PMAE, Fuccio *et al.* (2016) encontraram relação inversa entre o comprimento da prótese e o risco de evento adverso, sugerindo que as próteses mais longas são fatores protetores contra a ocorrência destes eventos. De fato, quando próteses mais longas foram colocadas, o risco de desenvolver eventos adversos reduziu de até 25% a 35%. Segundo os autores, esse achado foi inesperado. Os autores aventaram que talvez uma prótese mais longa poderia ser mais estável, migrando menos. Ainda, a prótese mais longa poderia ser menos propensa a ser ocluída pelo supercrescimento tumoral. Adicionalmente, a força radial poderia ser distribuída de maneira diferente através da prótese, com menor força nas extremidades, reduzindo o risco de resposta inflamatória no tecido normal circunjacente (Fuccio *et al.*, 2016). Esta observação não foi encontrada no presente estudo, assim como outras características das próteses e características tumorais também não estiveram relacionadas aos

EA. Por outro lado, a baixa capacidade funcional com base no *performance status* (PS-ECOG) foi associada ao aumento dos EA. A hipótese é de que o prejuízo na capacidade funcional poderia estar associado a uma neoplasia que apresente um comportamento biológico mais agressivo e teoricamente, poderia explicar uma maior taxa de crescimento de tecido hiperplásico e tumoral, fistulização e sangramento.

Formas alternativas de palição da disfagia surgiram nos últimos anos com destaque para a braquiterapia intraluminal. O alívio sintomático é mais lento quando comparado à inserção das PMAEs, porém melhora expressiva e duradoura na disfagia e taxas mais baixas de EA foram identificadas com esta terapia (Dai *et al.*, 2014). Em recente revisão, Lettmaier e Strnad (2014) afirmaram que há evidência para apoiar o uso da braquiterapia intraluminal no tratamento sintomático de pacientes com câncer de esôfago avançado em ambiente paliativo, sugerindo a braquiterapia como o tratamento de escolha em pacientes com expectativa de vida maior do que 3 meses. No entanto, este procedimento não está amplamente disponível e requer logística dedicada e profissional experiente. A inserção da prótese combinada com a braquiterapia de dose única foi descrita e parece ser viável, segura, além de proporcionar um período maior livre de disfagia, com maior sobrevida (Guo *et al.*, 2008; Bergquist *et al.*, 2012; Amdal *et al.*, 2013).

A principal desvantagem da longa permanência das próteses endoscópicas metálicas de esôfago é a recorrência da disfagia por meio do surgimento de *ingrowth* e *overgrowth*, fístula, impactação alimentar ou migração da prótese. No entanto, as reintervenções endoscópicas são

eficientes, seguras e aceitáveis. McManus *et al.* (2001) avaliaram 165 pacientes que receberam prótese metálica na sua maioria (n = 132) devido ao câncer de esôfago e buscaram determinar a taxa de reintervenção e a eficácia das várias modalidades terapêuticas. Os autores encontraram uma taxa de 26,6% de EA e um total de 75 reintervenções (média 1,7 por paciente), com uma taxa de sucesso de 68%. A sobrevida após a primeira reintervenção foi comparável a que ocorreu após a inserção da prótese inicial (mediana de 9,8 semanas e 14,3 semanas, respectivamente). Na presente série, encontrou-se taxa de reintervenção semelhante por paciente (1,6), embora a reintervenção endoscópica tenha sido mais eficiente com 84,5% de sucesso. Em 23 pacientes uma nova prótese metálica foi necessária, sendo treze para *ingrowth/overgrowth*, sete casos de fístula, duas migrações e um paciente com refluxo intenso. O paciente com refluxo severo recebeu uma prótese com válvula antirrefluxo. Uma combinação de métodos (APC, dilatação, remoção de corpo estranho) foi aplicada para tratar outros pacientes. Não foi necessária nenhuma cirurgia para tratar os EA relacionados às próteses metálicas. É possível inferir que a abordagem endoscópica precoce para os EA relacionados às próteses pode melhorar a qualidade de vida em pacientes com tumores gastroesofágicos avançados paliados com PMAE, como já foi exposto anteriormente (Homann *et al.*, 2008).

O presente estudo tem algumas limitações, principalmente devido ao seu desenho retrospectivo e ao fato de ser estudo desenvolvido em centro único. Além disso, não se estudou a qualidade de vida destes pacientes. No entanto, foram apresentados número expressivo de pacientes que foram

tratados com as PMAE de esôfago com intenção paliativa, seguidos por mais tempo do que outras séries, permitindo concluir que, embora frequentes os eventos adversos decorrentes deste tratamento não são graves, não aumentam a mortalidade e são de tratamento clínico ou endoscópico.

Para o futuro, esperam-se estudos que avaliem próteses farmacológicas em que agentes quimioterápicos estejam a elas incorporados. Ainda, seguindo a tendência de abordagem individualizada, são desejáveis estudos que definam fatores preditivos clínicos e genéticos de resposta inadequada ao tratamento radioquimioterápico o que permitiria selecionar grupo de pacientes que se beneficiaria da PMAE mais precocemente.

6 CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo demonstram que houve predominância significativa de EA associado à longa permanência da prótese metálica esofágica em pacientes com doença maligna envolvendo o esôfago. No entanto, os EA foram considerados menores na sua maioria e puderam ser manejados endoscopicamente. A capacidade funcional de cada paciente guarda relação direta com a ocorrência dos EA após terapia com PMAE. Os presentes dados sugerem que a prótese metálica é uma opção válida para a palição de condições esofágicas malignas, mesmo quando se espera sobrevida superior a 6 meses.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos das próteses metálicas autoexpansíveis esofágicas em pacientes com doença maligna avançada e sobrevida maior do que 6 meses

Pesquisador: Fauze Maluf Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64963617.9.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.954.013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto retrospectivo por avaliação de prontuários sobre complicações tardias decorrentes do uso de próteses intraesofágicas expansíveis para correção de disfagia em pacientes com câncer de esôfago.

Objetivo da Pesquisa:

Eventos adversos das próteses metálicas autoexpansíveis esofágicas em pacientes com doença maligna avançada e sobrevida maior do que 6 meses

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Projeto sem riscos e interessante

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não entendi o critério de exclusão de pacientes sem câncer e em uso prolongado de próteses expansíveis. Esta análise poderia ser feita com avaliações de prontuários de pacientes de outros serviços e serviria como grupo controle das complicações tardias decorrentes somente da prótese e as relacionadas a doença de base.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Por se tratar de um projeto de revisão de prontuários, o tele pode ser dispensado, mas o pesquisador deve garantir a manutenção do sigilo da individualidade dos pacientes em todas as

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 1.954.013

suas formas.

Recomendações:

Redação e inclusão de uma declaração de sigilo da individualidade de todos os pacientes pela equipe executora e seus coordenadores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_856608.pdf	20/02/2017 11:42:01		Aceito
Outros	anexoll.pdf	20/02/2017 11:41:21	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Outros	AprovacaoIcesp.pdf	20/02/2017 11:41:05	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	20/02/2017 11:40:22	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISA.docx	20/02/2017 11:40:09	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	20/02/2017 11:39:32	Evelise Pelegrinelli Zaidan	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Março de 2017

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

Amdal CD, Jacobsen A-B, Sandstad B, Warloe T, Bjordal K. Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):428-33.

ASGE Standards of Practice Committee, Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, Evans J, Fanelli RD, Fisher DA, Fisher L, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jain R, Jue TL, Khan KM, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Dominitz JA, Cash BD. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(4):707-18.

ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Early DS, Chandraskhara V, Chathadi KV, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Hwang JH, Jue TL, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Dominitz JA, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2013;77(3):328-34.

Baron T. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstructions of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1681-7.

Battaglia G, Antonello A, Realdom S, Cavallin F, Giacomini F, Ishaq S. Feasibility, efficacy and safety of stent insertion as a palliative treatment for malignant strictures in the cervical segment of the esophagus and the hypopharynx. *Surg Endosc*. 2016;30(1):159-67.

Battersby NJ, Bonney GK, Subar D, Talbot L, Decadt B, Lynch N. Outcomes following oesophageal stent insertion for palliation of malignant strictures: A large single centre series. *J Surg Oncol*. 2012;105(1):60-5.

Bayratkar O, Bayratkar B, Atasoy D, Erenler I, Ozdemir IA, Boluk S, Bayraktar OU, Bayraktar A, Tortum OB, Yigitbasi R. Covered self expandable metallic stents could be successful in the palliation of malignant esophageal strictures: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(2):e41-4.

Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F, Biquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160-8.

Bergquist H, Johnsson E, Nyman J, Rylander H, Hammerlid E, Friesland S, Ejnell H, Lundell L, Ruth M. Combined stent insertion and single high-dose brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer--results of a prospective safety study. *Dis Esophagus*. 2012;25(5):410-5.

Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, Lundell L, Ruth M. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus*. 2005;18(3):131-9.

Burstow M, Kelly T, Panchani S, Khan IM, Meek D, Memon B, Memon MA. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):519-25.

Chuong JJH, Dubovik S, McCallum RW. Achalasia as a risk factor for esophageal carcinoma: a reappraisal. *Dig Dis Sci*. 1984;29(1):1105-8.

Cusumano A, Ruol A, Segalin A, Norberto L, Baessato M, Tiso E, Peracchia A. Push-Through Intubation: Effective Palliation in 409 Patients With Cancer of the Esophagus and Cardia. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:1010-4.

da Costa Martins B, Medrado BF, de Lima MS, Retes FA, Kawaguti FS, Pennacchi CMPS, Maluf-Filho F. Esophageal metallic stent fixation with dental floss: a simple method to prevent migration. *Endoscopy*. 2013;45(Suppl 2 UCTN):E342.

Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, Pan X, Yang S. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(10):CD005048.

Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(26):7933-43.

Fuccio L, Scagliarini M, Frazzoni L, Battaglia G. Development of a prediction model of adverse events after stent placement for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(4):746-52.

Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, He SC, Fang W, Deng G, Li GZ. Self-expandable esophageal stent loaded with 125I seeds: initial experience in patients with advanced esophageal cancer. *Radiology*. 2008;247(2):574-81.

Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, David M, Waschke KA, Mayrand S, Alcindor T, Ferri LE. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol*. 2012;19(2):e60-6.

Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodrigues T, Zerbini MC, Eising JN, Barbuti R, Chinzon D, Moraes-Filho JP. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):275-82.

Homann N, Noftz MR, Klingenberg-Noftz RD, Ludwig D. Delayed complications after placement of self-expanding stents in malignant esophageal obstruction: treatment strategies and survival rate. *Dig Dis Sci*. 2008;53(2):334-40.

Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, van Lanschot JJ, Wijrdeman HK, Mulder CJ, Reinders JG, Boot H, Aleman BM, Kuipers EJ, Siersema PD. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1497-504.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.

Kim KY, Tsauo J, Song HY, Kim PH, Park JH. Self-expandable metallic stent placement for the palliation of esophageal cancer. *J Korean Med Sci*. 2017;32(7):1062-71.

Kubba AK, Krasner N. An update in the palliative management of malignant dysphagia. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:116-29.

Larssen L, Medhus AW, Körner H, Glomsaker T, Sørberg T, Gleditsch D, Hovde Ø, Thølfen JK, Skreden K, Nesbakken A, Hauge T. Long-term outcome of palliative treatment with self-expanding metal stents for malignant obstructions of the GI tract. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1505-14.

Lettmaier S, Strnad V. Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique. *J Contemp Brachytherapy*. 2014;6(2):236-41.

Maluf-Filho F, Spencer C, Luz GO. Tratamento endoscópico do câncer epidermóide do esôfago. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(2):132-137.

Mangiavillano B, Pagano N, Arena M, Miraglia S, Consolo P, Iabichino G, Virgilio C, Luigiano C. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(5):460-80.

Martins B, Sorbello MP, Retes F, Kawaguti FS, Lima MS, Hondo FY, Stelko G, Ribeiro U, Maluf-Filho F. Endoscopic removal of migrated esophageal stent--the "grasper and pusher" method. *Endoscopy*. 2012;44(Suppl 2):E10.

Martins BC, Retes FA, Medrado BF, de Lima MS, Pennacchi CMPS, Kawaguti FS, Safatle-Ribeiro AV, Uemura RS, Maluf-Filho F. Endoscopic management and prevention of migrated esophageal stents. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(2):49-54.

McManus K, Khan I, McGuigan J. Self-expanding oesophageal stents: strategies for re-intervention. *Endoscopy*. 2001;33(7):601-4.

Nagaraja V, Cox MR, Eslick GD. Safety and efficacy of esophageal stents preceding or during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(2):119-26.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

Park JJ, Lee YC, Kim BK, Kim J-H, Park JC, Kim YJ, Lee SK, Song SY, Chung JB. Long-term clinical outcomes of self-expanding metal stents for treatment of malignant gastroesophageal junction obstructions and prognostic factors for stent patency: Effects of anticancer treatments. *Dig Liver Dis*. 2010;42(6):436-40.

Park JS, Jeong S, Lee DH. Recent Advances in Gastrointestinal Stent Development. *Clin Endosc*. 2015;48(3):209-15.

Parthipun A, Diamantopoulos A, Shaw A, Dourado R, Sabharwal T. Self-expanding metal stents in palliative malignant oesophageal dysplasia. *Ann Palliat Med*. 2014;3(2):92-103.

Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864): 400-12.

Ramirez FC, Dennert B, Zierer ST, Sanowsky RA. Esophageal self-expandable metallic stents - indications, practice, techniques, and complications: results of a national survey. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:360-4.

Schoppmann SF, Langer FB, Prager G, Zacherl J. Outcome and complications of long-term self-expanding esophageal stenting. *Dis Esophagus*. 2013;26(2):154-8.

Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A pragmatic randomised controlled trial of the cost-effectiveness of palliative therapies for patients with inoperable oesophageal cancer. *Health Technol Assess*. 2005;9(5):iii, 1-121.

Tustumi F, Takeda FR, Kimura CMS, Sallum RAA, Ribeiro Junior U, Cecconelli I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. *Arq. Gastroenterol*. 2016;53(1): 44-48.

Vleggaar FP, Siersema PD. Expandable stents for malignant esophageal disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2011;21(3):377-88.

White RE, Parker RK, Fitzwater JW, Kasepoi Z, Topazian M. Stents as sole therapy for oesophageal cancer: a prospective analysis of outcomes after placement. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):240-6.

Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*. 2012;31(6):281-6.

APÊNDICES

Apêndice A - Artigo publicado em agosto de 2017

03/12/2018 Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease....

PubMed

Format: Abstract

Full text links

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Gastrointest Endosc. 2017 Aug;86(2):299-306. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.017. Epub 2016 Dec 23.

Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease.

Medeiros VS¹, Martins BC¹, Lenz L¹, Ribeiro MSI¹, de Paulo GA¹, Lima MS¹, Safatle-Ribeiro AV¹, Kawaguti ES¹, Pennacchi C¹, Geiger SN¹, Bastos VR¹, Ribeiro-Junior U², Sallum RA², Maluf-Filho F¹.

Author information

Abstract

BACKGROUND AND AIMS: Self-expandable metallic stents are considered the best palliative treatment of dysphagia for patients with advanced esophageal cancer. **Adverse events** (AEs) are a major concern, especially in patients with better prognosis and longer survival. The present study aimed to evaluate the AEs of patients who survived longer than 6 months with esophageal stents in place.

METHODS: This is a retrospective analysis of a prospectively collected database including all patients submitted to esophageal stent placement for the palliation of malignant diseases during the period from February 2009 to February 2014 at a tertiary care academic center who had stents longer than 6 months.

RESULTS: Sixty-three patients were included. Mean follow-up was 10.7 months. **Clinical** success was achieved in all patients, and the median stent patency was 7.1 months. AEs occurred in 40 patients (63.5%), totaling 62 AEs (mean, 1.5 AEs per patient). Endoscopic management of AEs was successful in 84.5% of cases, with a mean of 1.6 reinterventions per patient. The univariate analysis revealed that performance status, age, and post-stent radiotherapy presented a trend to higher risk of AEs. The multivariate analysis revealed that only performance status was associated with AEs ($P = .025$; hazard ratio, 4.1).

CONCLUSIONS: AEs are common in patients with long-term esophageal stenting for malignancy. However, AEs were not related to higher mortality rate, and most AEs could be successfully managed by **endoscopy**. Only performance status was a risk factor for AEs. Our data suggest that metallic stenting is a valid option for the treatment of malignant esophageal conditions, even when survival longer than 6 months is expected.

Copyright © 2017 American Society for Gastrointestinal **Endoscopy**. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Comment in

Should performance status impact stent decision-making in patients with long-term survival from advanced esophageal cancer? [Gastrointest Endosc. 2017]

Response. [Gastrointest Endosc. 2017]

PMID: 28024985 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28024985>

1/2

Apêndice B - Carta ao editor publicada em setembro de 2017

03/12/2018 Should performance status impact stent decision-making in patients with long-term survival from advanced esophageal cancer? - P...

PubMed

Format: Abstract **Full text links**

ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Gastrointest Endosc. **2017** Sep;86(3):572. doi: 10.1016/j.gie.2017.03.024.

Should performance status impact stent decision-making in patients with long-term survival from advanced esophageal cancer?

Rodrigues-Pinto E¹, Pereira P¹, Baron TH², Macedo G¹.

Author information

Comment in
Response. [Gastrointest Endosc. **2017**]

Comment on
Adverse events of self-expandable esophageal metallic stents in patients with long-term survival from advanced malignant disease. [Gastrointest Endosc. **2017**]

PMID: 28826550 DOI: 10.1016/j.gie.2017.03.024
[Indexed for MEDLINE]

Publication types, MeSH terms ☐

LinkOut - more resources ☐

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28826550> 1/1