LEONARDO ZORRÓN CHENG TAO PU

Comparação entre prótese plástica e metálica na paliação endoscópica da obstrução maligna da via biliar: revisão sistemática e metanálise baseadas em estudos randomizados

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

SÃO PAULO
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pu, Leonardo Zorrón Cheng Tao
Comparação entre prótese plástica e metálica na paliação endoscópica da obstrução maligna da via biliar : revisão sistemática e metanálise baseadas em estudos randomizados / Leonardo Zorrón Cheng Tao Pu. -- São Paulo, 2016.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Neoplasias dos ductos biliares 2.Colestase 3.Icterícia obstrutiva 4.Cuidados paliativos 5.Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica 6.Próteses e implantes 7.Revisão sistemática 8.Metanálise

USP/FM/DBD-064/16

A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original.

Oliver Wendell Holmes

*Aos meus avós **Altamir Novaes Zorrón** e **Odette Büchler Zorrón**, que desde o começo do meu ensino superior mostraram expectativas inspiradoras.*

*Aos meus pais, **José Augusto Mattos Berlinck** e **Aldete Büchler Zorrón**, responsáveis por me educar em todos os sentidos desde quando me lembro, fornecendo a base do que sou hoje, a mesma base que pretendo passar aos meus filhos.*

*Ao meu irmão e irmãs, **José Guilherme de Souza Chaui Mattos Berlinck, Luciana Chaui Berlinck Sanchez, Mariana Zorrón Mei Hsia Pu e Débora Zorrón Berlinck**, fornecendo exemplos e inspiração a cada conversa e ato.*

*À minha segunda família, J**osé Rodolfo Scarati Martins**, **Luiza Harumi Arakawa Martins** e **Larissa Arakawa Martins**, por todo o apoio nesta última década, essencial para ter atingido o que atingi e por manter sempre a minha meta um patamar acima.*

*À minha querida esposa e colega, **Beatriz Arakawa Martins**, pelo companheirismo incondicional e apoio constante em todos os nossos desafios.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, endoscopista de renome internacional, exemplo de médico e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, pelos ensinamentos e empenho nestes últimos dois anos da minha formação médica, os melhores e mais produtivos inequivocamente.

À equipe do Serviço de Pós-Graduação em Gastroenterologia, em especial ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, Prof. Dr. José Jukemura e Sra. Vilma Libério, pela essencial ajuda e inquestionável empenho durante o turbulento, porém breve, período da minha pós-graduação.

Ao Doutor Wanderley Marques Bernardo, pela imensa contribuição para os meus conhecimentos em avaliação e síntese de evidências científicas.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, pela paciência, conhecimento e apoio.

Aos colegas e amigos do Estágio em Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP: veteranos pelos ensinamentos, aos calouros pela ajuda e contínuo aprendizado, e aos síncronos pelo apoio e companheirismo.

À senhora Maria Helena Vargas pela cuidadosa revisão e estruturação deste documento, assim como pela pronta ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

À equipe de enfermagem e secretaria do Setor de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP pela ajuda com problemas técnicos corriqueiros do dia-a-dia ou mesmo conselhos pessoais.

A todos os profissionais, dos diversos Institutos do complexo HCFMUSP que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo e minha formação profissional, como cirurgião e endoscopista.

Esta dissertação 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
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO.....1

2 OBJETIVOS.....6

3 MÉTODOS 8
3.1 Protocolo e Registro 10
3.2 Critérios de Elegibilidade 10
3.3 Fontes de Informação.....11
3.4 Seleção dos Estudos.....13
3.5 Processo de Coleta de Dados 13
3.6 Descrição dos Desfechos Avaliados 13
3.7 Risco de Viés.....16
3.8 Análises Estatísticas.....18

4 RESULTADOS 20
4.1 Seleção dos Estudos.....22
4.2 Características dos Estudos 25
4.3 Risco de Viés dos Estudos 30
4.4 Resultados dos Estudos Individuais 33
4.5 Síntese dos Resultados.....34
4.5.1 Desfechos Primários 34
4.5.1.1 Disfunção da prótese 34
5.5.1.2 Reintervenções 36
4.5.1.3 Complicações 39
4.5.2 Desfechos Secundários 41
4.5.2.1 Custos.....41
4.5.2.2 Sobrevida.....43
4.5.2.3 Tempo de permeabilidade 48
4.5.3 Análise de subgrupos.....50

5 DISCUSSÃO.....55

6 CONCLUSÕES.....63

7 ANEXOS.....65

8 REFERÊNCIAS 82

APÊNDICES 90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CENTRAL	- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CINAHL	- *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CPRE/ERCP	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (*Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)*
EBSCO	- *Elton Bryson Stephens Company*
EMBASE	- *Excerpta Medical dataBASE*
INCA	- Instituto Nacional de Câncer
ITT	- Análise por intenção de tratamento (*Intention to treat analysis*)
LILACS	- Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
MBDO	- Obstrução maligna biliar distal (*Malignant biliary distal obstruction*)
MBO	Obstrução maligna biliar (*Malignant biliary obstruction*)
MBPO	- Obstrução maligna biliar proximal (*Malignant biliary proximal obstruction*)
MD	- Diferença média (Mean difference)
MEDLINE	- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
ND	- Não disponível
NNT	- Número necessário para tratar
PICO	- Contração dos itens: Problema/Intervenção/Controle/Desfecho (*Problem/Intervention/Control/Outcome*)
PRISMA	- Itens Preferenciais para Realização de Revisões Sistemáticas e Metanálises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

PROSPERO	- Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (*International Prospective Register of Systematic Reviews*)
PS	- Prótese biliar plástica (*Plastic stent*)
RCT	- Ensaios clínicos randomizados (*Randomized controlled trials*)
RD	- Diferença de risco (*Risk difference*)
SCOPUS	- Base de dados da Elsevier
SD	- Desvio padrão (*Standard deviation*)
SEER	- *Surveillance, epidemiology and end results*
SEMS	- Prótese biliar metálica autoexpansível (*Self expanding metal stent*)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de próteses biliares 15
Figura 2 - Exemplo de uso de SEMS 16
Figura 3 - Escala de Jadad adaptada 17
Figura 4 - Fluxograma dos estudos.....23

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Perfil etiológico da MBO por estudo.....26
Quadro 2 - Tipo de intervenção e desfecho por estudo 28
Quadro 3 - Distribuição dos desfechos utilizados por estudo 29
Quadro 4 - Análise segundo a escala de Jadad para cada estudo.....31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - *Forest plot* - Disfunção da prótese (MBDO/MBPO) 34

Gráfico 2 - *Funnel plot* - Disfunção da prótese (MBDO/MBPO) 35

Gráfico 3 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis categóricas - MBDO/MBPO) 36

Gráfico 4 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis categóricas - MBDO/MBPO) 37

Gráfico 5 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis contínuas - MBDO/MBPO) 37

Gráfico 6 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis contínuas - MBDO/MBPO) 38

Gráfico 7 - *Forest plot* - Complicações (MBDO/MBPO).....39

Gráfico 8 - *Funnel plot* - Complicações (MBDO/MBPO).....40

Gráfico 9 - Distribuição dos custos por estudo 41

Gráfico 10 - Custo do tratamento por paciente e por estudo.....42

Gráfico 11 - Custo médio do tratamento por prótese.....43

Gráfico 12 - Distribuição de sobrevida por grupo (MBPO) 44

Gráfico 13 - Distribuição de sobrevida por grupo (MBDO) 44

Gráfico 14 - Resultados de sobrevida por estudo (MBPO).....45

Gráfico 15 - Resultado de sobrevida por estudo (MBDO) 45

Gráfico 16 - Comparação entre as médias de sobrevida por prótese (MBPO).....46

Gráfico 17 - Comparação entre as médias de sobrevida por prótese (MBDO).....47

Gráfico 18 - Distribuição de tempo de permeabilidade por tipo de prótese 48

Gráfico 19 - Resultados de tempo de permeabilidade por estudo.....49

Gráfico 20 - Comparação entre as médias de tempo de permeabilidade 49

Gráfico 21 - *Forest plot* - Disfunção da prótese 51
Gráfico 22 - *Funnel plot* - Disfunção da prótese 51
Gráfico 23 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis categóricas) 52
Gráfico 24 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis categóricas) 52
Gráfico 25 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis contínuas).....53
Gráfico 26 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis contínuas) 53
Gráfico 27 - *Forest plot* - Complicações 54
Gráfico 28 - *Funnel plot* - Complicações 54

RESUMO

Pu LZCT. *Comparação entre prótese plástica e metálica na paliação endoscópica da obstrução maligna da via biliar: revisão sistemática e metanálise baseadas em estudos randomizados* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A prótese biliar endoscópica é aceita em todo o mundo como a primeira escolha de tratamento paliativo na obstrução biliar maligna. Atualmente ainda persistem dois tipos de materiais utilizados em sua confecção: plástico e metal. Consequentemente, muitas dúvidas surgem quanto a qual deles é o mais benéfico para o paciente. Esta revisão reúne as informações disponíveis da mais alta qualidade sobre estes dois tipos de prótese, fornecendo informações em relação à disfunção, complicação, taxas de reintervenção, custos, sobrevida e tempo de permeabilidade; e pretende ajudar a lidar com a prática clínica nos dias de hoje. **OBJETIVO**: Analisar, através de metanálise, os benefícios de dois tipos de próteses na obstrução biliar maligna inoperável. **MÉTODOS**: Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (RCT) foi conduzida, com a última atualização em março de 2015, utilizando EMBASE, CINAHL (EBSCO), Medline, Lilacs / Centro (BVS), Scopus, o CAPES (Brasil), e literatura cinzenta. As informações dos estudos selecionados foram extraídas tendo em vista seis desfechos: primariamente disfunção, taxas de reintervenção e complicações; e, secundariamente, custos, sobrevivência e tempo de permeabilidade. Os dados sobre as características dos participantes do RCT, critérios de inclusão e exclusão e tipos de próteses também foram extraídos. Os vieses foram avaliados principalmente através da escala de Jadad. Esta metanálise foi registrada no banco de dados PROSPERO pelo número CRD42014015078. A análise do risco absoluto dos resultados foi realizada utilizando o software RevMan 5, calculando as diferenças de risco (RD) de variáveis dicotômicas e média das diferenças (MD) de variáveis contínuas. Os dados sobre a RD e MD para cada desfecho primário foram calculados utilizando o teste de Mantel-Haenszel e a inconsistência foi avaliada com o teste Qui-quadrado (Chi2) e o método de Higgins (I2). A análise de sensibilidade foi realizada com a retirada de estudos discrepantes e a utilização do efeito aleatório. O teste t de Student foi utilizado para a

comparação das médias aritméticas ponderadas, em relação aos desfechos secundários. **RESULTADOS**: Inicialmente foram identificados 3660 estudos; 3539 foram excluídos por título ou resumo, enquanto 121 estudos foram totalmente avaliados e foram excluídos, principalmente por não comparar próteses metálicas (SEMS) e próteses plásticas (PS), levando a treze RCT selecionados e 1133 indivíduos metanálise. A média de idade foi de 69,5 anos, e o câncer mais comum foi de via biliar (proximal) e pancreático (distal). O diâmetro de SEMS mais utilizado foi de 10 mm (30 Fr) e o diâmetro de PS mais utilizado foi de 10 Fr. Na metanálise, SEMS tiveram menor disfunção global em comparação com PS (21,6% versus 46,8% p<0,00001) e menos reintervenções (21,6% *versus* 56,6% p<0,00001), sem diferença nas complicações (13,7% *versus* 15,9% p = 0,16). Na análise secundária, a taxa média de sobrevida foi maior no grupo SEMS (182 contra 150 dias - p<0,0001), com um período maior de permeabilidade (250 contra 124 dias - p<0,0001) e um custo semelhante por paciente, embora menor no grupo SEMS (4.193,98 contra 4.728,65 Euros - p <0,0985). **CONCLUSÃO**: SEMS estão associados com menor disfunção, menores taxas de reintervenção, melhor sobrevida e maior tempo de permeabilidade. Complicações e custos não apresentaram diferença.

Descritores: Neoplasias dos ductos biliares. Colestase. Icterícia obstrutiva. Cuidados paliativos. Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica. Próteses e implantes. Revisão sistemática. metanálise.

ABSTRACT

Pu LZCT. *Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

INTRODUCTION: Endoscopic stenting is accepted worldwide as the first choice palliative treatment for malignant biliary obstruction. There are still two types of materials currently being used, which are plastic and metal. Therefore, many doubts are raised as to which one is the most beneficial to the patient. This review gathers the highest quality information available about these two types of stent, giving information in regards to dysfunction, complication, reintervention rates, costs, survival, and patency time; and intends to help handle clinical practice nowadays. **OBJECTIVE**: To analyze through meta-analyses the benefits of two types of stents in the inoperable malignant biliary obstruction. **METHODS**: A systematic review of randomized clinical trials (RCT) was conducted, with the last update on March 2015, using EMBASE, CINAHL (EBSCO), MEDLINE, LILACS/CENTRAL (B*VS*), SCOPUS, CAPES (Brazil), and gray literature. Information of the selected studies was extracted in sight of six outcomes: primarily regarding dysfunction, reintervention and complication rates; and secondarily costs, survival, and patency time. The data about characteristics of trial participants, inclusion and exclusion criteria and types of stents were also extracted. The biases were mainly assessed through the Jadad scale. This meta-analysis was registered in the PROSPERO database by the number CRD42014015078. The analysis of the absolute risk of the outcomes was performed using the software RevMan 5, by computing risk differences (RD) of dichotomous variables and mean differences (MD) of continuous variables. Data on RD and MD for each primary outcome were calculated using the Mantel-Haenszel test and inconsistency was qualified and reported in Chi-squared (Chi2) and the Higgins method (I2). Sensitivity analysis was performed withdrawing discrepant studies and using random effect. Student’s t-test was used for the comparison of weighted arithmetic means regarding secondary outcomes. **RESULTS**: Initial searching identified 3660 studies; 3539 were excluded through title or abstract, while 121 studies were fully assessed and were excluded mainly because they did not compare Self Expanding Metal Stents (SEMS) and Plastic Stents (PS), leading to thirteen

RCT selected and 1133 subjects meta-analyzed. The mean age was 69.5 years old, that were affected mostly by bile duct (proximal) and pancreatic tumors (distal). The preferred SEMS diameter used was the 10 mm (30 Fr) and the preferred PS diameter used was 10 Fr. In the meta-analysis, SEMS had lower overall stent dysfunction compared to PS (21.6% *versus* 46.8% p<0.00001) and fewer reintervention (21.6% *versus* 56.6% p<0.00001), with no difference in complications (13.7% *versus* 15.9% p=0.16). In the secondary analysis, the mean survival rate was higher in the SEMS group (182 *versus* 150 days - p<0.0001), with a higher patency period (250 *versus* 124 days - p<0.0001) and a similar cost per patient, although lower in the SEMS group (4193.98 *versus* 4728.65 Euros - p<0.0985). **CONCLUSION**: SEMS are associated with lower stent dysfunction, lower reintervention rates, better survival, and higher patency time. Complications and costs do not show difference.

Descriptors: Image processing, computer-assisted. Cholestasis. Jaundice, obstructive. Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde. Prostheses and implants. Review, systematic. Review, systematic.

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias da via biliar consistem em um grupo de doenças que são importantes e que merecem especial atenção, apesar de incomuns. Um dos pontos que enfatiza a sua importância é seu prognóstico que, conforme demonstrado no consenso de Evans *et al.* (2009), é geralmente reservado. Seu principal sintoma, a icterícia, pode desencadear distúrbios como imunossupressão (Roughneen *et al.,* 1987; Treglia-Dal Lago *et al.,* 2006; Kawarabayashi *et al.,* 2010 e Katz *et al.,* 2011), influenciando no prognóstico e qualidade de vida. Apesar de sua prevalência rara, estimativa recente do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), um banco de dados da América do Norte, revela um aumento de sua incidência e um prognóstico reservado, também demonstrado pelo estudo de Siegel *et al.* (2014).

A obstrução maligna da via biliar é definida como um bloqueio mecânico, direto ou indireto, do fluxo da bile produzido pelos hepatócitos, causado por neoplasia maligna, seja pela doença primária ou suas metástases/linfonodos. Quando a causa desta obstrução não pode ser ressecada cirurgicamente, seja em caráter curativo seja em caráter paliativo, ela é considerada inoperável. Geralmente as causas para tal diagnóstico residem na condição clínica debilitada do paciente ou na invasão de estruturas vitais. Nesse contexto, o quadro clínico mais precoce e comum é a icterícia (Mavros *et al.*, 2014).

Estima-se que quase 20% da icterícia subclínica é devido à obstrução maligna da via biliar, conforme publicado por Reisman *et al.* (1996), dividida em cerca de 2/3 e 1/3 entre câncer de pâncreas e outros tumores obstrutivos das vias biliares, respectivamente, segundo dados de Carriaga *et al.* (1995).

A maioria dos casos diagnosticados não são candidatos a ressecção curativa devido à sua capacidade de invasão e aos sintomas de surgimento tardio, aliado à sua incidência em população idosa (Burke *et al.,* 1998; Albores-Saavedra *et al.,* 2009; Ryan *et al.,* 2014).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) (2014), os tumores pancreáticos são responsáveis por 2% das neoplasias malignas no Brasil, com uma estimativa de 17 mil novos casos em 2015. Tendo em mente que apenas 15% a 20% destas neoplasias são ressecáveis, o número de pacientes com MBO inoperável, apenas no Brasil, chegaria a cerca de 13.000 pessoas.

O uso de métodos paliativos é essencial nestes casos, sendo que o uso de prótese biliar endoscópica (*stent*) cresce devido à sua característica minimamente invasiva, especialmente em vista do alto porte operatório nesses pacientes e à incidência em pacientes debilitados e com multimorbidades (Scott *et al.,* 2009 e Glazer *et al.,* 2014). Especificamente a discussão sobre a qualidade de vida proporcionada pelo método assim como sua durabilidade, está se tornando mais e mais importante à luz da crescente sobrevida proporcionada pelas inovadoras terapêuticas quimioterápicas em estágios avançados de MBO. Como exemplo, temos o recente estudo fase II de Kim *et al.* (2015) que atingiu nove meses de sobrevida usando uma combinação dos quimioterápicos gemcitabina e S-1 (uma nova fluoropirimidina oral que combina três agentes: tegafur, uma pró-droga do 5 fluoro-uracil; gimeracil ou 5-cloro-2,4

diidropiridina, que inibe a enzima diidropirimidina desidrogenase; e oteracil ou oxonato de potássio, um inibidor de metabolização do fluoro-uracil no trato digestório), contrastando com três a quatro meses com as terapêuticas mais antigas (Evans *et al*. 2009).

Dois tipos de próteses são rotineiramente utilizados na prática clínica: próteses plásticas (PS) e próteses metálicas autoexpansíveis (SEMS). A persistência na utilização de ambos para paliação nos casos de obstrução maligna da via biliar (MBO) inoperável mostra que ainda existem dúvidas sobre qual deles é o mais eficaz, tanto da perspectiva individual quanto coletiva (política de saúde pública). Vários ensaios clínicos randomizados (RCT) demonstraram que as próteses metálicas estão associadas com uma maior permeabilidade da prótese quando comparados às próteses plásticas (Isayama *et al.,* 2011; Bernon *et al.,* 2011; Mukai *et al.,* 2013; Walter *et al.,* 2014). Com relação à sobrevida, alguns estudos indicam uma tendência de favorecimento para SEMS (Davids *et al.,* 1992; Knyrim *et al.,* 1993; Wagner *et al.,* 1993; Kaassis *et al.,* 2003; Katsinelos *et al.,* 2006; Soderlund *et al.,* 2006; Bernon *et al.,* 2011; Isayama *et al.,* 2011; Mukai *et al.,* 2013; Walter *et al.,* 2014) e alguns para PS (Prat *et al.,* 1998; Moses *et al.,* 2013), contudo esta diferença foi estatisticamente demonstrada apenas em um RCT (Sangchan *et al.,* 2012), beneficiando o SEMS. Essas diferenças se tornam cada vez menos proeminentes na medida em que são abordados pacientes mais graves, contudo não existem RCT que utilizem objetivamente e exclusivamente uma população com sobrevida menor que três a quatro meses.

A revisão sistemática mais recente sobre a comparação de SEMS *versus* PS na paliação de MBO (Hong *et al.,* 2013) engloba tanto a via endoscópica

quanto transparietohepática e foi publicada em janeiro de 2013, com dados colhidos até julho 2012, incluindo 10 RCT com um total de 785 pacientes. Foi avaliada a disfunção da prótese, que resultou menor no grupo de SEMS (HR = 0.36; 95% CI: 0,28 - 0,47; *P* < 0,001), assim como a necessidade de reintervenção (WMD = 0,59; 95% CI: 0,28 - 0,90; I2 = 76,4%) que foi menor no grupo SEMS, e a sobrevida, que se apresentou maior no grupo SEMS. Desse modo, Hong *et al.* (2013) demonstraram a mesma informação sobre permeabilidade da prótese e taxas de reintervenção que os RCT individualmente, entretanto encontraram um tempo de sobrevida diminuída no grupo PS.

Apesar da comparação entre SEMS e PS ser recorrente, ainda não há uma definição clara para o uso de um ou outro tipo, como podemos notar nas condutas atuais dos Serviços em nosso país. Desse modo, especialmente no Brasil onde o custo é um fator importante na tomada de decisões, utiliza-se o material mais barato que consiga cumprir integralmente a função proposta. Neste trabalho visa-se interrogar se o que está em uso atualmente em nosso país encaixa-se nesta descrição.

Em vista da falta de dados conclusivos sobre custo global (que inclui outros custos além do preço da prótese como, por exemplo, da internação) e do surgimento de quatro novos trabalhos não incluídos na última metanálise (Walter *et al.,* 2014; Moses *et al.,* 2013; Isayama *et al.,* 2011 e Bernon *et al.,* 2011) – aumentando em cerca de 50% o número de pacientes avaliados previamente, esta revisão sistemática e metanálise tem como objetivo mostrar o desempenho de cada prótese não apenas em relação às taxas de sobrevida e de oclusão, mas abordando também questões como custos e complicações.

2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso da prótese biliar plástica *versus* o uso da prótese biliar metálica autoexpansível no tratamento paliativo da obstrução biliar maligna, buscando caracterizar diferenças quanto aos:

a) Desfechos primários: taxas de disfunção, reintervenção e complicações.

b) Desfechos secundários: custos, tempo de sobrevida e tempo de permeabilidade da prótese.

3 MÉTODOS

A revisão sistemática consiste no amplo levantamento de evidências científicas para responder a uma pergunta de maneira regrada e de preferência seguindo um protocolo, sendo este levantamento realizado no presente estudo seguindo protocolos do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Essa informação, além da interpretação qualitativa, também pode ser submetida à análise estatística, constituindo a metanálise. As respostas trazidas por revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados homogêneos possuem os mais fortes níveis de evidência e grau de recomendação (nível 1A e grau A), conforme reiterado pelo Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, em conjunto com o Conselho Federal de Medicina.

A seguir torna-se clara e explícita a metodologia de recuperação de trabalhos assim como a sua avaliação, constando inclusive a detalhada estrutura de pesquisa por base para possibilitar reprodutibilidade caso necessária.

3.1 Protocolo e Registro

Esta metanálise foi registrada no sistema *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)[1] do Centro de Revisões e Disseminação (*Centre for Reviews and Dissemination*) da Universidade de York (Inglaterra) pelo número CRD42014015078.

3.2 Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão: Foram incluídos na pesquisa inicial todos os estudos selecionados pela busca nas seguintes bases de dados disponíveis na área de saúde: EMBASE, CINAHL (EBSCO), MEDLINE, LILACS e CENTRAL (BVS), SCOPUS, banco de dados CAPES[2] (Brasil) e literatura cinzenta. Uma vez identificado o estudo na base de dados, não houve discriminação quanto ao idioma do artigo completo. Também não houve restrição na avaliação dos artigos referente a status, formato ou tipo de publicação. Foram incluídos quaisquer resultados a partir de qualquer data de publicação, sendo a última atualização feita em 15 de março de 2015.

Critérios de Exclusão: Estas bases de dados apenas aceitam resumos nos seguintes idiomas: inglês, português ou espanhol. Automaticamente, artigos sem, ao menos, os resumos nestes idiomas foram excluídos deste trabalho. A partir da seleção inicial, foram excluídos estudos que não consistiam em ensaios clínicos randomizados, que não abordavam a comparação entre SEMS e PS, próteses que não foram alocadas endoscopicamente e/ou que não foram utilizadas para tratamento da MBO.

---

[1] Disponível em:< http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.
[2] Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/>.

3.3 Fontes de Informação

A pesquisa detalhada seguiu os preceitos do PRISMA, conforme publicado por Liberati *et al.* (2009) e Moher *et al.* (2009) e é relatada a seguir:

- Estratégia MEDLINE: (prostheses and implants) OR SEMS OR ARMS OR prosthesis OR stent OR endoscopy OR endoscopic OR endobiliary OR deobstruction OR biliary drainage OR biliary reobstruction OR PBD OR endoscopic biliary stenting OR EBS OR endoscopic nasobiliary drainage OR enbd OR ercp OR drainage, methods OR endoscopy, methods OR endoscopy, adverse effects OR drainage, adverse effects) AND (klatskin OR hilar cholangiocarcinoma OR HC OR hca OR bile duct cancer OR bile duct neoplasms OR jaundice OR bismuth OR biliary tract neoplasms OR Carcinoma, Hepatocellular OR MBDO OR bile duct) AND random*.
- Estratégia EMBASE: 'prostheses and implants'/exp OR 'prostheses and implants' OR sems OR arms OR 'prosthesis'/exp OR prosthesis OR 'stent'/exp OR prótese OR 'endoscopy'/exp OR endoscopy OR endoscopic OR endobiliary OR deobstruction OR 'biliary drainage'/exp OR 'biliary drainage' OR 'biliary reobstruction' OR pbd OR 'endoscopic biliary próteseing' OR ebs OR 'endoscopic nasobiliary drainage' OR enbd OR 'ercp'/exp OR ercp OR 'drainage, methods' OR 'endoscopy, methods' OR 'endoscopy, adverse effects' OR 'drainage, adverse effects' AND (klatskin OR 'hilar cholangiocarcinoma'/exp OR 'hilar cholangiocarcinoma' OR hc OR hca OR 'bile duct cancer'/exp OR 'bile duct cancer' OR 'bile duct neoplasms'/exp OR 'bile duct neoplasms'

OR 'jaundice'/exp OR jaundice OR 'bismuth'/exp OR bismuth OR 'biliary tract neoplasms'/exp OR 'biliary tract neoplasms' OR 'carcinoma, hepatocellular'/exp OR 'carcinoma, hepatocellular' OR MBDO OR 'bile duct'/exp OR 'bile duct') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim.

- Estratégia CINAHL: plastic stent OR metallic stent (filter - randomized controlled trials)
- Estratégia LILACS e CENTRAL: plastic stent OR metallic stent (filter - randomized controlled trials).
- Estratégia SCOPUS: (prostheses and implants) OR SEMS OR ARMS OR prosthesis OR stent OR endoscopy OR endoscopic OR endobiliary OR deobstruction OR biliary drainage OR biliary reobstruction OR PBD OR endoscopic biliary stenting OR EBS OR endoscopic nasobiliary drainage OR enbd OR ercp OR drainage, methods OR endoscopy, methods OR endoscopy, adverse effects OR drainage, adverse effects) AND (klatskin OR hilar cholangiocarcinoma OR HC OR hca OR bile duct cancer OR bile duct neoplasms OR jaundice OR bismuth OR biliary tract neoplasms OR Carcinoma, Hepatocellular OR MBDO OR bile duct) AND random*.
- Literatura cinzenta*:* bibliografia.

Além de buscas através das ferramentas acima mencionadas, foi realizada uma abordagem diretamente pelo correio eletrônico dos autores, quando necessário.

3.4 Seleção dos Estudos

Inicialmente, os estudos foram excluídos por informações claras do título ou do resumo declarando que não lidam com a comparação entre tipos de próteses ou não lidam com MBO. Além disso, os resumos e artigos completos foram avaliados e excluídos ao mostrarem-se como não RCT ou se a comparação não foi entre SEMS e PS.

3.5 Processo de Coleta de Dados

Os dados foram extraídos de todos os bancos de dados mencionados por dois autores diferentes e independentes, confirmando os mesmos estudos elegíveis finais. Os estudos elegíveis foram confrontados depois que ambos tinham terminado as suas exclusões.

3.6 Descrição dos Desfechos Avaliados

- Disfunção da prótese: a disfunção da prótese foi acessada através do número de pacientes que tiveram oclusão, migração ou acotovelamento da primeira prótese utilizada; portanto, qualquer desordem, confirmada ou presumida por causa de colestase, que necessitou de uma reintervenção.
- Reintervenções: caracterizou-se reintervenção como qualquer procedimento necessário para uma nova drenagem da árvore biliar, endoscópica ou percutânea, a fim de substituir uma prótese disfuncional, sendo esta realizada quantas vezes fossem necessárias até o término do seguimento.

- Complicações: complicação foi considerada como qualquer distúrbio, atribuído à inserção da prótese, que exigiu uma intervenção médica no momento do diagnóstico, mas não obrigatoriamente relacionada com a disfunção da prótese (p. ex. pancreatite, colangite, sangramento, perfuração, colecistite, abcesso hepático, etc.).
- Custos: os custos foram calculados com base nos dados apresentados nos estudos e convertido em Euros (€), independentemente de discorrerem sobre o tratamento completo ou apenas calculado usando o valor de próteses e o número de troca de próteses. A moeda foi escolhida devido a maioria dos estudos avaliados apresentarem seus dados nesta moeda, dessa forma objetivou-se minimizar o erro inerente à conversão de valores. Os valores que foram expressos em outras moedas foram convertidos baseados na cotação da moeda pelo site do Banco Central do Brasil[3] na data de realização do estudo (ou a cotação na data de 01/02/1999 para estudos mais antigos).
- Permeabilidade da prótese: tempo de permeabilidade da prótese foi considerado o tempo médio para a disfunção da primeira prótese e calculado em dias. Quando o estudo utilizou meses, cada mês foi considerado como tendo 30 dias.
- Sobrevida: a sobrevida global foi calculada através da média de tempo de sobrevida relatada, em dias. Quando o estudo utilizou meses, cada mês foi considerado como tendo 30 dias.

[3] Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>

A seguir, são fornecidas imagens que ilustram as possibilidades na terapia endoscópica paliativa na MBO.

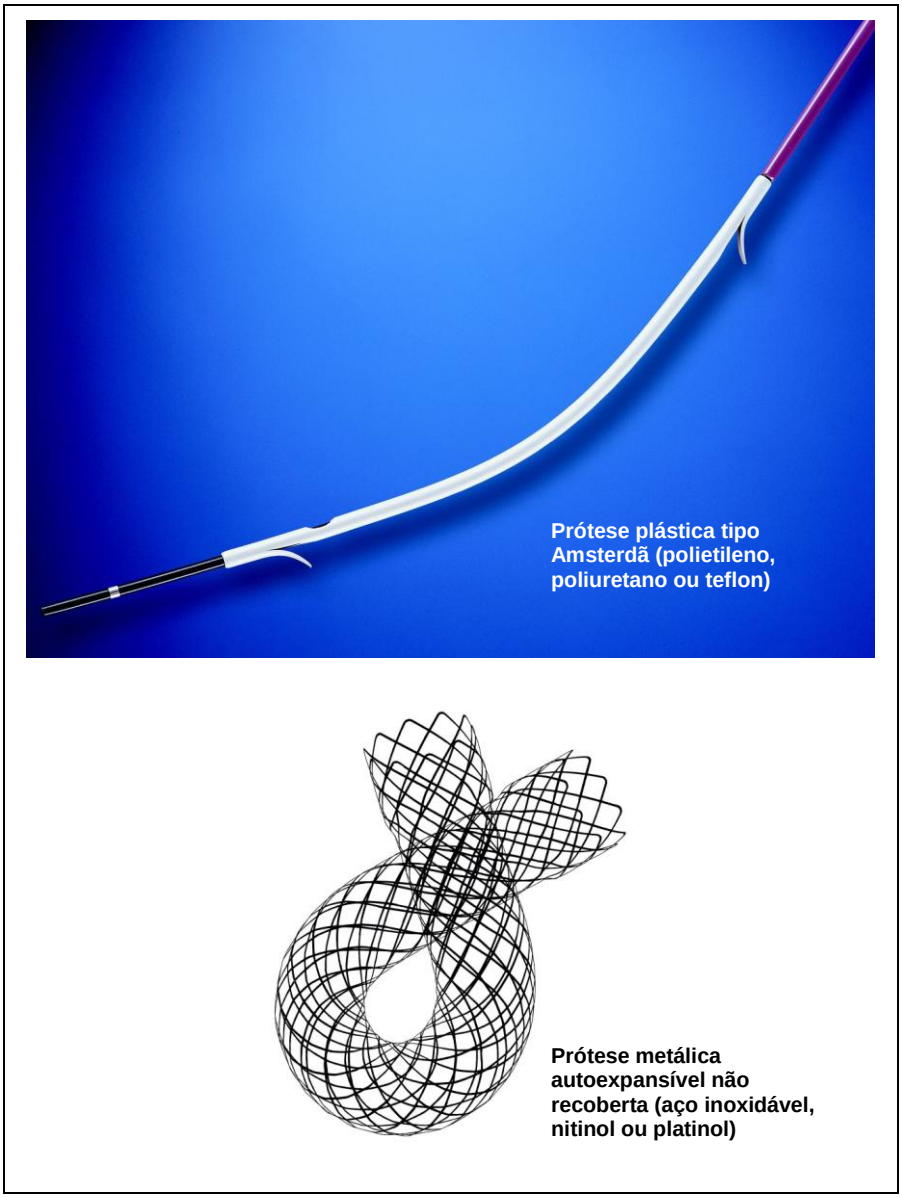


Figura 1 - Exemplos de próteses biliares (cortesia Cook Medical®)

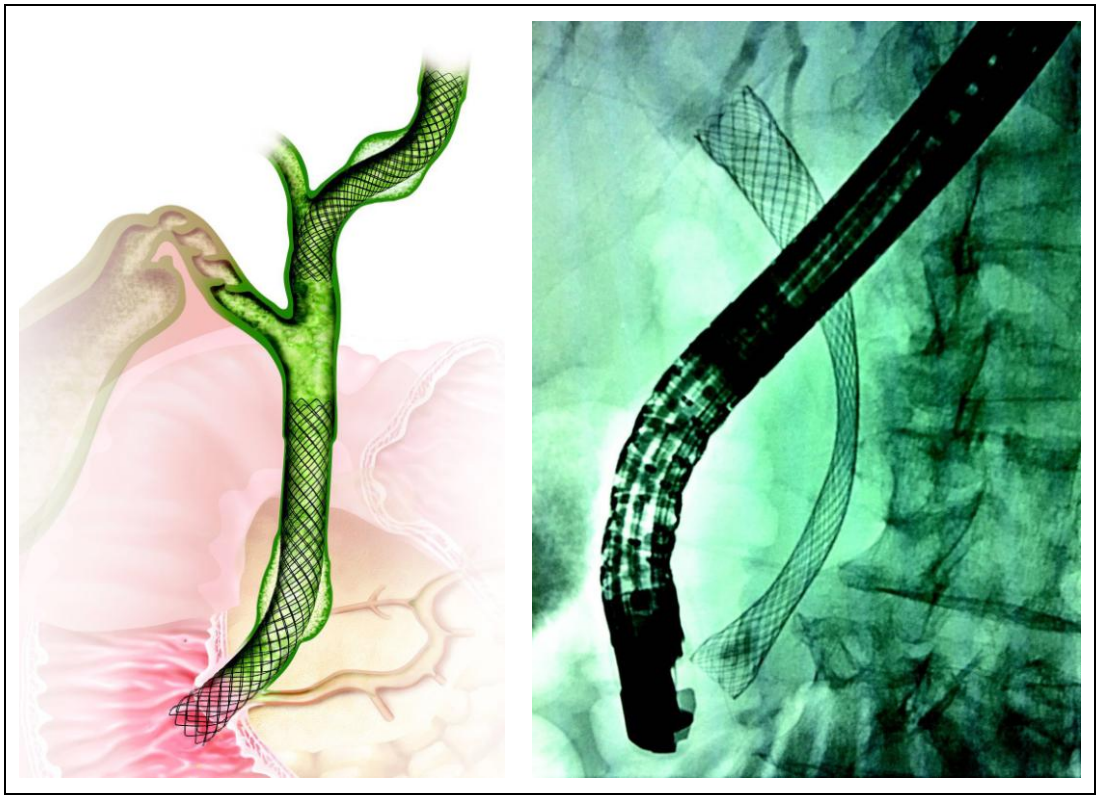


Figura 2 - Exemplo de uso de SEMS (cortesia Cook Medical®)

3.7 Risco de Viés

Os vieses foram avaliados individualmente através da escala Jadad (Jadad *et al.,* 1996), uma ferramenta para avaliar a qualidade do RCT através da averiguação de cegamento, randomização e informação sobre perdas (Figura 3). Além disso, os vieses foram avaliados quanto à análise de intenção de tratamento, características do prognóstico, às diferenças regionais, à quantidade de perdas e ao tempo de acompanhamento. Estas informações não foram utilizadas como critérios de exclusão.

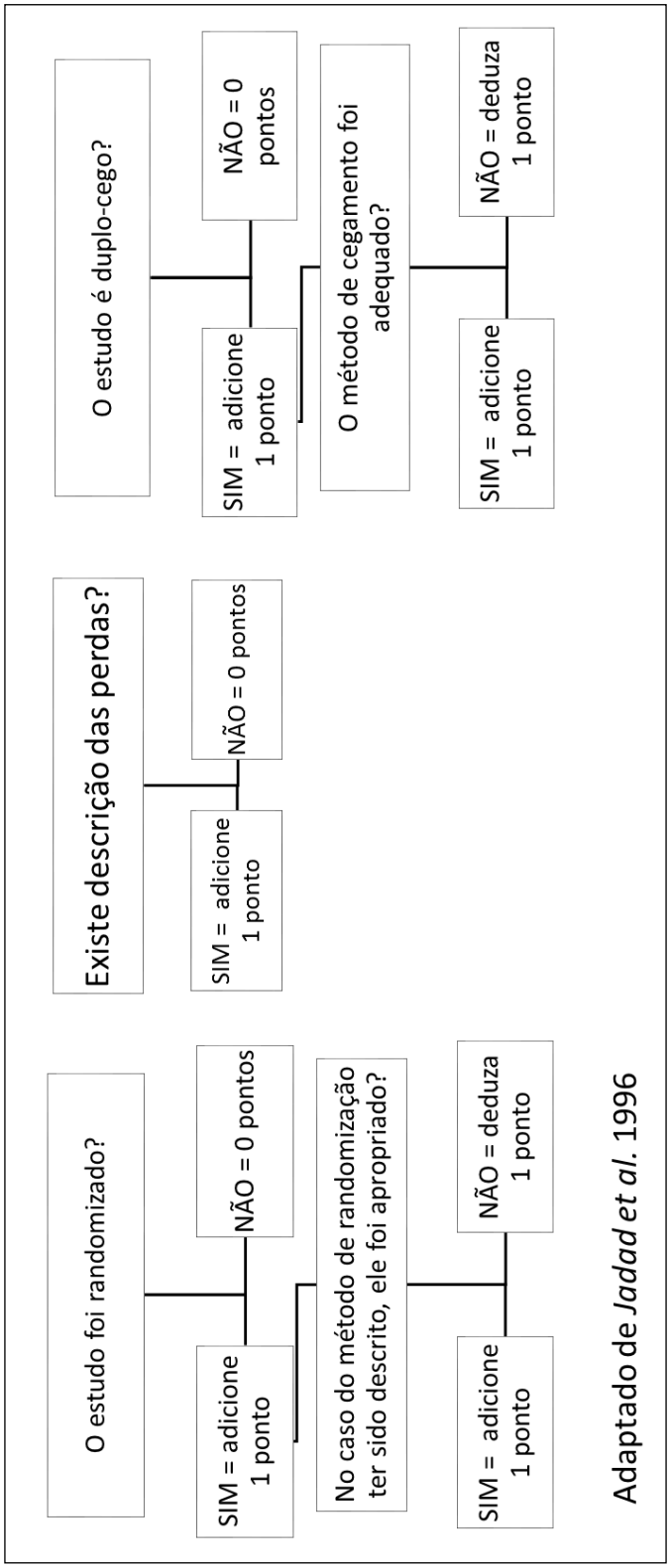


Figura 3- Escala de Jadad adaptada

Apesar de não haver restrições feitas para o idioma do estudo, há um viés de publicação já que os bancos de dados de pesquisa usados obrigam o estudo a ter pelo menos o seu resumo em inglês, espanhol ou português. Assim, outros estudos que não têm, pelo menos, um resumo nestes idiomas não foram avaliados. Todos os estudos selecionados foram RCT sem viés de seleção.

3.8 Análises Estatísticas

Os desfechos primários foram divididos em variáveis categóricas e contínuas. As variáveis categóricas foram analisadas por diferença de risco (RD) utilizando efeito fixo pelo método de Mantel-Haenszel (IC bicaudal de 95%), e as variáveis contínuas por diferença média utilizando efeito fixo pelo método de variância inversa (IC bicaudal de 95%). A heterogeneidade foi medida com o teste do Chi2 (I^2) e avaliada com análise de sensibilidade (retirada de estudos discrepantes diminuindo a heterogeneidade da amostra) e uso de efeito randômico. Os desfechos secundários foram analisados por cálculo de média aritmética, ponderada pelo número de pacientes de cada um dos trabalhos, sendo então obtida uma média geral com desvio padrão (SD) de todos os trabalhos por intervenção e comparados (SEMS *versus* PS) pelo teste t de Student (IC bicaudal de 95%). Todos os dados foram abordados, sempre que possível, como análise de intenção de tratamento (ITT). Esta análise é realizada através da utilização da população randomizada como denominador nos cálculos dos desfechos, independente das perdas ocorridas após a randomização, diminuindo um possível viés dos

resultados. Ainda, foram realizadas análises de subgrupo entre topografia da obstrução (proximal *versus* distal), risco de viés do RCT (Jadad ≥ 3 e < 3) e com a retirada da análise de custos do artigo que contabilizava apenas os custos das próteses (Katsinelos *et al.,* 2006). Dessa forma, a diferença foi considerada significante quando $p < 0,05$.

O software RevMan 5 (Review Manager versão 5.3.5 - Cochrane Collaboration Copyright© 2014[4]) foi utilizado para a elaboração dos cálculos para a metanálise. O teste t de Student foi utilizado para a comparação de média aritmética ponderada relativa aos itens que não tinham os pré-requisitos para metanálise (SD para variáveis contínuas e dados individuais absolutos para variáveis categóricas). A heterogeneidade foi avaliada pelo teste do qui-quadrado (I^2, ou Chi2), e utilizada para nortear a utilização da análise de sensibilidade. Uma vez confirmado que não houve modificação do status da evidência após essa análise (favorável, desfavorável ou ausência de diferença), o resultado original com todos os artigos foi mantido. Desse modo, os gráficos referentes à análise de sensibilidade foram designados para a seção de anexos.

[4] Disponível em: <http://tech.cochrane.org/revman/about-revman-5>.

4 RESULTADOS

Um total de 13 RCT foram selecionados, com 1133 pacientes analisados, sendo a média de idade de 69,5 anos. As principais causas de obstrução foram neoplasia de via biliar (para MBPOMBPO) e tumores pancreáticos (para MBDO). Excluindo-se estas causas mais comuns de obstrução biliar, cinco artigos apresentaram descrição de tumores metastáticos causando obstrução, provavelmente por compressão extrínseca. Moses *et al.* (2013) apresentaram cerca de 10% de câncer metastático a partir de uma localização primária do cólon e de pulmão; Mukai *et al.* (2013) apresentaram cerca de 30% de câncer metastático como causa para a obstrução, enquanto Soderlund *et al.* (2006) encontraram 7%, embora nenhuma informação sobre o local primário foi descrita para nenhum dos dois. Katsinelos *et al.* (2006) descreveram nódulos linfáticos compressivos como causa de 19% das obstruções, enquanto Prat *et al.* (1998) apresentaram 12% de causa atribuída a linfonodos. O diâmetro mais frequentemente utilizado de SEMS foi de 10 mm (30 Fr) e o diâmetro mais frequentemente utilizado de PS foi de 10 Fr. Os dados detalhados sobre a etiologia da obstrução podem ser encontrados na Tabela 1. A Tabela 2 possui mais informações sobre os desfechos e prótese específica utilizada.

4.1 Seleção dos Estudos

Dos 3.660 estudos selecionados pela pesquisa inicial, 3.539 foram excluídos através de título, repetição e/ou resumo (Figura 4). Os 121 estudos restantes tiveram sua forma completa avaliada e foram excluídos, sobretudo porque não tratavam da comparação entre PS e SEMS. Um dos estudos incluídos na última metanálise de Hong *et al.* (2013) não foi usado porque envolveu apenas o uso de prótese biliar em drenagem transparietohepática. Seis autores foram contatados por correio eletrônico, mas apenas dois responderam, provendo informações acerca de dois estudos (Mukai *et al.,* 2009; Wang *et al.,* 2013) que mais tarde se provaram impróprios para esta revisão sistemática, sendo as razões específicas apresentadas no Anexo A.

A seguir observa-se o fluxograma de seleção de estudos conforme preconizado pelo PRISMA:

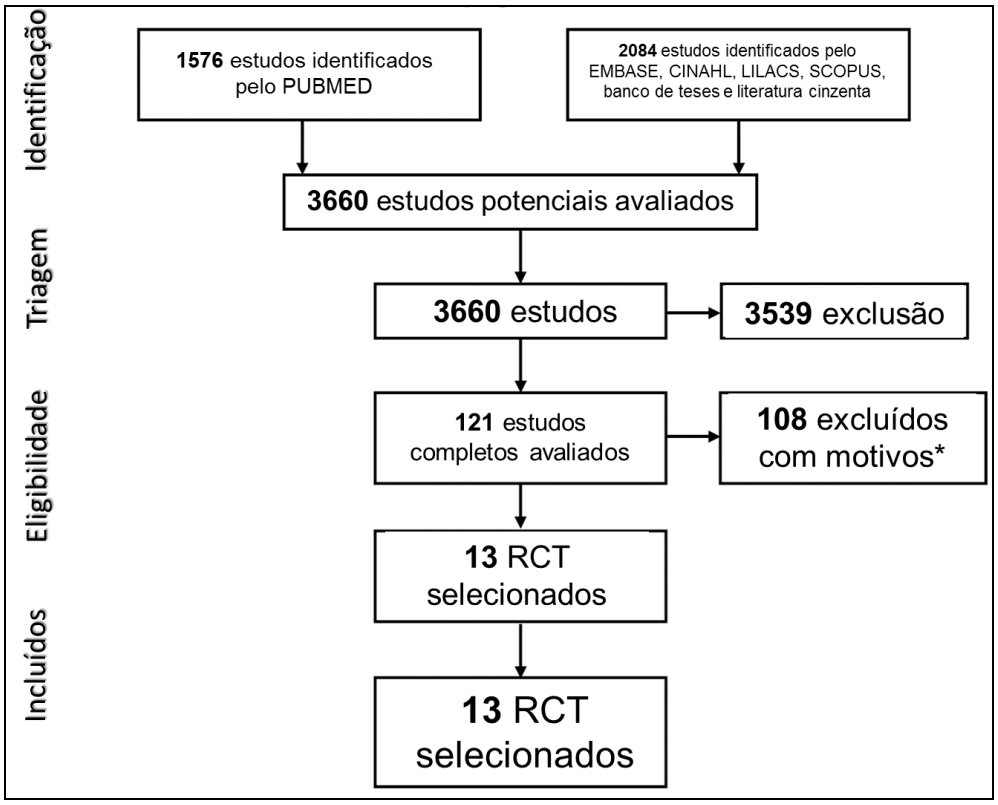


Figura 4 - Fluxograma dos estudos (*As razões para exclusão estão descritas no Anexo A)

Os resultados iniciais e sua subsequente análise especificamente por base de dados foram os seguintes:

- MEDLINE: Dos 1.576 artigos encontrados, 1.486 foram excluídos primariamente através do título (não randomizado e/ou não comparativo entre próteses biliares), levando a um restante de 90 estudos. Destes, 79 foram excluídos devido à comparação não se tratar de SEMS *versus* PS - levando a 11 artigos selecionados.
- CAPES: Apesar de 36 estudos aparecerem nas buscas, todos eram sobre teses em cardiologia intervencionista.
- EMBASE: Dos 2012 estudos encontrados pela busca, 1952 foram excluídos primariamente através do título (não randomizado e/ou

não comparativo entre próteses biliares). Destes, 50 foram excluídos devido à comparação não se tratar de SEMS *versus* PS - levando a 10 artigos selecionados.

- CINAHL: Dos cinco artigos: dois estudos eram repetidos, um discorria sobre a comparação entre dois tipos de PS e dois estudos concerniam próteses não biliares.
- LILACS e CENTRAL: Dos 63 estudos encontrados pela busca, 38 foram excluídos primariamente através do título (não randomizado e/ou não comparativo entre próteses biliares). Todos os 25 estudos restantes foram excluídos através resumo: 13 repetições; uma sem comparação entre as próteses, duas revisões, um estudo não randomizado e sete comparações entre próteses plástico. Um título resultado da pesquisa não forneceu artigo nem resumo {Expandable (Strecker-) metal prótese and plastic endoprothesis in distal malign bile duct stenosis - a prospective randomised study - Jung M; Wesner S; Hurst A; Caspary WF. CENTRAL-Registro de ensaios clínicos controlados | ID: coc-CN-00323193}, mesmo após tentativa de encontrá-lo por outras bases de dados, com o auxílio da Divisão de Biblioteca e Documentação da FMUSP e através de contato direto por correio eletrônico com o autor. Especulamos que o título acima se refere a um projeto inscrito em base de registro para RCT, mas que ainda não teve seus resultados finalizados.
- SCOPUS: Dos três estudos encontrados, todos puderam ser excluídos pelo título.

- Literatura cinza: Um estudo selecionado e excluído após de entrar em contato com o autor (tratava-se da publicação de resultados parciais, publicados na íntegra posteriormente).

MEDLINE e EMBASE apresentaram oito repetições, sendo dois dos estudos apenas encontrados no EMBASE.

4.2 Características dos Estudos

A idade média dos pacientes foi de 69,5 anos de idade, variando de 49 (Davids *et al.,* 1992) a 76 anos (Mukai *et al.,* 2013). Um dos estudos, de Bernon *et al.,* 2011 (um grupo da África do Sul), foi encontrado apenas no formato de resumo da *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* (HPB), na sessão de *prize papers*.

Quadro 1 - Perfil etiológico da MBO por estudo

Artigo	N° de pacientes	Colangiocarcinoma (%)	Tumor pancreático (%)	Tumor de papila (%)	Tumor de vesícula biliar (%)	Tumor metastático (%)	Outros (%)
Davids *et al.* (1992)	105	0	100	0	0	0	0
Knyrim *et al.* (1993)	62	3	69	5	0	0	23
Wagner *et al.* (1993)	20	100	0	0	0	0	0
Prat *et al.* (1998)	105*	21	64	3	0	12	0
Kaassis *et al.* (2003)	118	15	75	0	0	0	10
Katsinelos *et al.* (2006)	47	17	53	11	0	19	0
Soderlund *et al.* (2006)	100	9	78	2	0	7	4
Isayama *et al.* (2011)	120	0	100	0	0	0	0
Bernon *et al.* (2011)	22	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sangchan *et al.* (2012)	108	100	0	0	0	0	0
Mukai *et al.* (2013)	60	50	0	0	22	28	0
Moses *et al.* (2013)	85	0	69	3	3	10	15
Walter *et al.*(2014)	240*	0	83	0	0	0	17

* nem todos os pacientes foram incluídos na metanálise
ND = não disponível

Quanto à localização, três artigos abordaram obstruções proximais, enquanto dez abordaram doença distal.

O Quadro 2 apresenta os dados específicos de cada trabalho, evidenciando a revista publicada, a topografia da obstrução, os tipos de prótese usados (e o número de próteses para cada paciente) e, por fim, os desfechos descritos. O diâmetro mais comumente utilizado de SEMS foi de 10 mm (30 Fr) e o diâmetro mais usual de PS foi de 10 Fr. Além das próteses metálicas autoexpansíveis, dois estudos (Wagner *et al.*, 1993; Knyrim *et al*., 1993) utilizaram próteses metálicas expansíveis por balão (“Strecker Stent”).

O Quadro foi organizado tendo em vista a organização de *Problem/Intervention/Control/Outcome* (PICO) das diretrizes do PRISMA.

Quadro 2 - Tipo de intervenção e desfecho por estudo

Autor	Ano	Publicação	Pacientes	P - Doença		I - Intervenção	C - Controle	O - Desfecho
Davids *et al.*	1992	Lancet	105	Inoperável	MBDO	8-10 mm wallstent (1)	10 Fr PS (1)	Sobrevida, tempo de patência, complicações e reintervenções
Wagner *et al.*	1993	Endoscopy	20		MBPO	10mm wallstent em 70% - 30% strecker stent 7mm (1)	11.5 Fr ou 14 Fr PS (1)	Complicações, estadia hospitalar, custos, oclusão de stent e reintervenções
Knyrim *et al.*	1993	Endoscopy	62		MBDO	8 mm SEMS ou strecker stent (1 or 2)	14 Fr PS (1 or 2)	Complicações, estadia hospitalar, custos, oclusão de stent e reintervenções
Prat *et al.*	1998	Gastroinestinal Endoscopy	105*		MBDO	SEMS (1)	11,5 Fr PS (1)	Sobrevida, sucesso na drenagem, estadia hospitalar, oclusão de stent, reintervenções, tempo de patência e custos
Kaassis *et al.*	2003	Gastroinestinal Endoscopy	118		MBDO	10mm wallstent (1)	10 Fr Tannenbaum PS (1)	Sobrevida, estadia hospitalar, oclusão de stent, reintervenções, tempo de patência, complicações e custos
Katsinelos *et al.*	2006	Surgical Endoscopy	47		MBDO	10 mm SEMS (1)	10 Fr Tannenbaum PS (1)	Sobrevida, complicações, oclusão de stent, reintervenções, tempo de patência e custos
Soderlund *et al.*	2006	Gastrointestinal Endoscopy	100		MBDO	cSEMS (1)	10 Fr PS (1)	Sobrevida, complicações, oclusão de stent, reintervenções, tempo de patência e custos
Bernon *et al.*	2011	HPB	22		MBDO	CWS Permalum 10 mm (1)	10 Fr DLS (1)	Sobrevida, estadia hospitalar e oclusão de stent
Isayama *et al.*	2011	Digesive Endoscopy	120		MBDO	SEMS (1)	10 Fr PS (1)	Sobrevida, complicações, oclusão de stent, reintervenções e tempo de patência
Sangchan *et al.*	2012	Gastrointestinal Endoscopy	108		MBPO	10 mm SEMS (1)	7 ou 10-Fr Amsterdan-type (1)	Sobrevida, complicações, oclusão de stent, sucesso em drenagem, tempo de patência
Moses *et al.*	2013	World Journal of Gastroenterology	85		MBDO	10 mm uSEMS (1 or 2)	7-Fr FLEXIMA (1 or 2)	Sobrevida, tempo de patência, complicações e oclusão de stent
Mukai *et al.*	2013	World Journal of Gastroenterology	60		MBPO	pcSEMS (Wallstent) (1)	10 Fr PS (1)	Sobrevida, complicações, oclusão de stent, reintervenções, tempo de patência e custos
Walter *et al.*	2014	Gastroinestinal Endoscopy	240*		MBDO	10 mm pc ou SEMS (Wallstent) (1)	10 Fr PU ou PE (1)	Oclusão de stent, tempo de patência e custos

* nem todos os pacientes foram incluídos na metanálise

Quadro 3 - Distribuição dos desfechos utilizados por estudo

Autor	Avaliação					
	Disfunção do stent?	Tempo de Patência?	Custos?	Reintervenção?	Sobrevida?	Complicações?
Davids *et al.* (1992)	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
Wagner *et al.* (1993)	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
Knyrim *et al.* (1993)	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
Prat *et al.* (1998)	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
Kaassis *et al.* (2003)	SIM	SIM*	SIM	SIM	SIM	SIM
Katsinelos *et al.* (2006)	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Soderlund *et al.* (2006)	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Bernon *et al.* (2011)	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
Isayama *et al.* (2011)	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
Sangchan *et al.* (2012)	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Moses *et al.* (2013)	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Mukai *et al.* (2013)	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Walter *et al.* (2014)	SIM	SIM	SIM	SIM*	SIM*	SIM

* dados insuficientes para metanálise

A utilização de desfechos foi otimizada apenas em três artigos, sendo que dois apresentaram dados de todos os desfechos, porém sem os dados necessários para a metanálise. Kaassis *et al.* (2003) descrevem apenas o tempo de permeabilidade do SEMS e Walter *et al.* (2014) não fornecem o desvio padrão nos dados sobre reintervenção e não fornecem os dados absolutos de sobrevida.

4.3 Risco de Viés dos Estudos

A pontuação máxima na escala de Jadad foi de 3, já que não é possível ter um estudo duplo cego nesse campo de estudo.

Quadro 4 - Análise segundo a escala de Jadad para cada estudo

Autor	Avaliação					
	Descrito como randomizado?	Randomização apropriada?	Descrito como duplo-cego?	Cegamento apropriado?	Descrição das perdas?	Jadad
Davids *et al.* (1992)	SIM	SIM	NÃO	ND	SIM	**3**
Wagner *et al.* (1993)	SIM	ND	NÃO	ND	SIM	**2**
Knyrim *et al.* (1993)	SIM	SIM	NÃO	ND	SIM	**3**
Prat *et al.* (1998)	SIM	NÃO	NÃO	ND	SIM	**1**
Kaassis *et al.* (2003)	SIM	NÃO	NÃO	ND	SIM	**1**
Katsinelos *et al.* (2006)	SIM	SIM	NÃO	ND	SIM	**3**
Soderlund *et al.* (2006)	SIM	NÃO	NÃO	ND	SIM	**1**
Bernon *et al.* (2011)	SIM	N/A	NÃO	ND	NÃO	**1**
Isayama *et al.* (2011))	SIM	SIM	NÃO	ND	SIM	**3**
Sangchan *et al.* (2012)	SIM	NÃO	NÃO	ND	SIM	**1**
Moses *et al.* (2013)	SIM	NÃO	NÃO	ND	SIM	**1**
Mukai *et al.* (2013)	SIM	ND	NÃO	ND	SIM	**2**
Walter *et al.* (2014)	SIM	SIM	NÃO	ND	SIM	**3**

ND = não disponível

No total, há seis estudos com Jadad 1, dois estudos com Jadad 2 e cinco estudos com Jadad 3. O desfecho de sobrevida global não apresentava informações sobre a mortalidade específica pela neoplasia.

Os estudos nem sempre forneceram especificações estritas sobre o tipo da prótese nem os critérios de inoperabilidade. A utilização de um resumo (Bernon *et al.,* 2011) também teve um impacto negativo sobre o número de informações que pôde ser avaliada.

O estudo de Prat *et al.* (1998) apresentou alguns problemas importantes: Primeiramente, foi fornecido apenas o número de CPRE executada devido à disfunção (portanto, este foi o número usado para o resultado disfunção) e excluiu pacientes que moravam mais distante que 150 km do hospital, levando a um possível viés de sua população. Além disso, não há informações sobre em qual moeda foram calculados os custos, mas como o estudo foi realizado na França, foi considerado o Euro. Outro ponto a ser observado neste estudo é que ele consistia em três grupos, um dos quais não foi utilizado em nossa metanálise, pois os desfechos estariam enviesados (este grupo tinha trocas programadas da prótese, independente da sintomatologia ou evidência de disfunção).

Walter *et al.* (2014) realizaram a randomização antes da CPRE mas excluiram alguns pacientes após. Apesar disso, apresentaram dados referentes apenas ao grupo final e não descreveram quais as perdas de cada um dos grupos. Desse modo, apesar da tentativa de utilização da ITT em todos os dados, não foi possível sua utilização neste caso.

Cinco estudos (Davids *et al.,* 1992; Wagner *et al.,* 1993; Soderlund *et al.,* 2006; Mukai *et al.,* 2013; Walter *et al.,* 2014) usaram a abordagem combinada (*rendevouz*), quando a endoscópica por si só não era suficiente.

4.4 Resultados dos Estudos Individuais

Todos os estudos tinham informações sobre a disfunção da prótese passíveis de extração, dez sobre reintervenção (embora os dados de Walter *et al.* (2014) não foram utilizados por falta de dados) e mais 10 sobre complicações. Todos estes dados puderam ser aproveitados na meta-análise.

Dez estudos tiveram informações comparativas sobre a sobrevida global, oito sobre custos e 10 sobre tempo permeabilidade da prótese (Kaassis *et al.* (2003) possuiam apenas informações sobre o grupo PS). Infelizmente as informações sobre estes desfechos não vieram acompanhadas de desvio-padrão, o que comprometeu a nossa intenção de utilizar estes dados na metanálise. Portanto, estes desfechos foram avaliados secundariamente através de comparação entre médias.

No geral, os resultados referentes à disfunção da prótese, ao tempo de permeabilidade da prótese e à reintervenção foram homogeneamente benéficos no sentido do grupo SEMS. Em relação aos custos, complicações e sobrevida, os resultados foram discrepantes, sendo um dos estudos ineditamente incluido nesta revisão (Moses *et al.,* 2013) o responsável por mostrar uma tendência de sobrevida maior no grupo PS, o que contradiz o achado da última metanálise de Hong *et al.* (2013). Os dados extraídos individualmente são apresentados no Anexo B.

4.5 Síntese dos Resultados

Os resultados foram divididos entre primários (aqueles submetidos à metanálise - Gráficos 1 a 8) e secundários, onde pela ausência de informação vital para a metanálise (SD ou números absolutos) foi realizada a comparação de médias (Gráficos 9 a 18).

4.5.1 Desfechos Primários

4.5.1.1 Disfunção da prótese

Os gráficos da metanálise que avaliaram a disfunção da prótese foram inicialmente divididos entre MBDO (1.1.1) e MBPOMBPO (1.1.2).

Gráfico 1 - *Forest plot* - Disfunção da prótese (MBDO/MBPO)

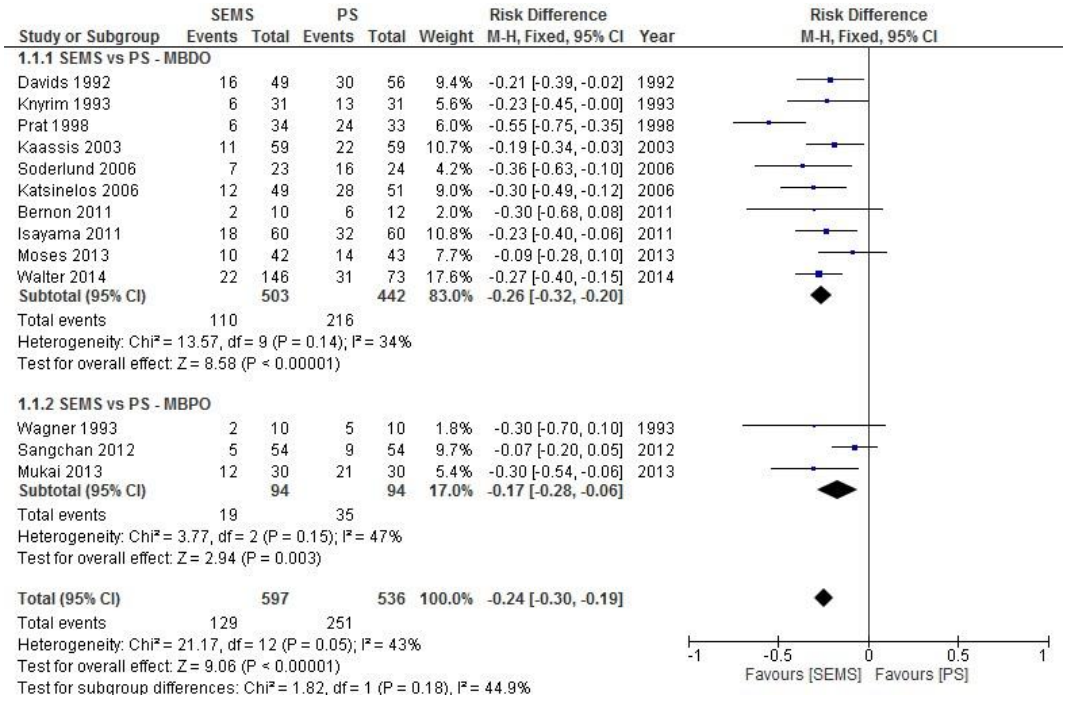
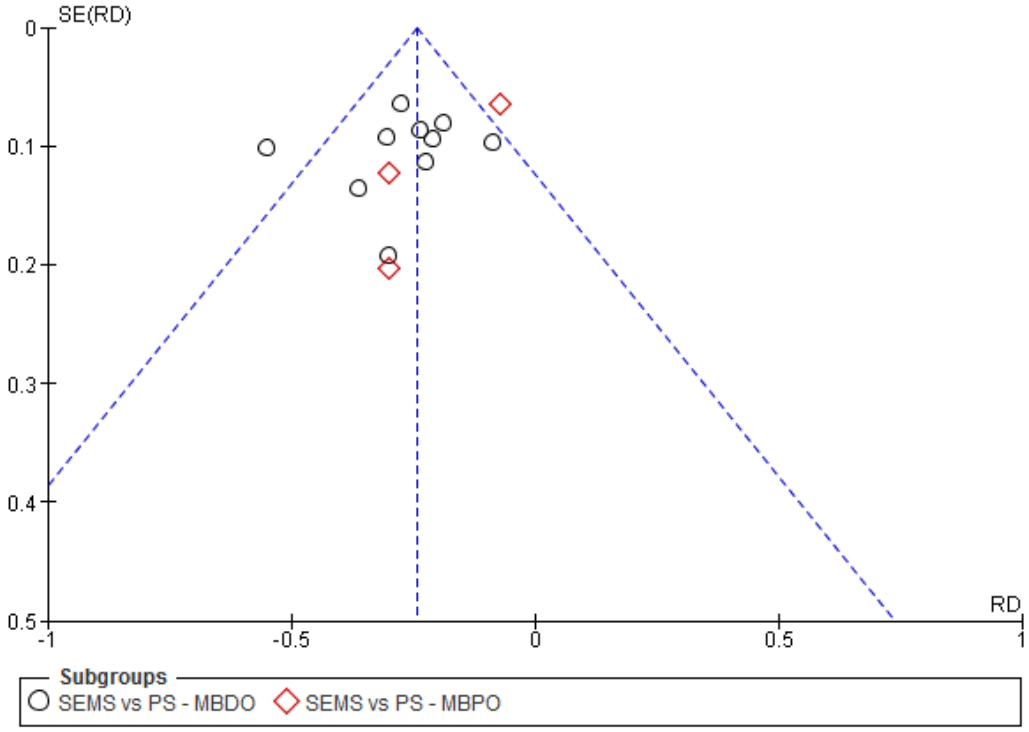


Gráfico 2 - *Funnel plot* - Disfunção da prótese (MBDO/MBPO)



A presença de disfunção foi 24% menor (RD) no grupo SEMS, levando a um NNT de 4, significando que a cada quatro pacientes em que for utilizado o SEMS ao invés do PS evita-se a ocorrência de disfunção da prótese em um paciente. Mesmo após o uso de efeito randômico e de realizada a análise de sensibilidade, que conseguiu abaixar a heterogeneidade de 44,9% para zero (com a retirada do estudo de Prat *et al.,* 1998), não houve mudança no resultado final, sendo que esta análise pode ser observada no Anexo C.

5.5.1.2 Reintervenções

Abordando a necessidade de reintervenção, foi necessária a divisão do desfecho entre variáveis categóricas e contínuas, respeitando o dado fornecido pelo autor (exceto pelo artigo de Katsinelos *et al.* (2006), cujos dados foram transformados em contínuos devido à impossibilidade de o programa estatístico computar os dados absolutos fornecidos pelo autor). À semelhança dos gráficos sobre disfunção da prótese, os gráficos que avaliam a necessidade de reintervenções também foram divididos entre MBDO (1.3.1/1.5.1) and MBPO (1.3.2/1.5.2).

Gráfico 3 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis categóricas - MBDO/MBPO)

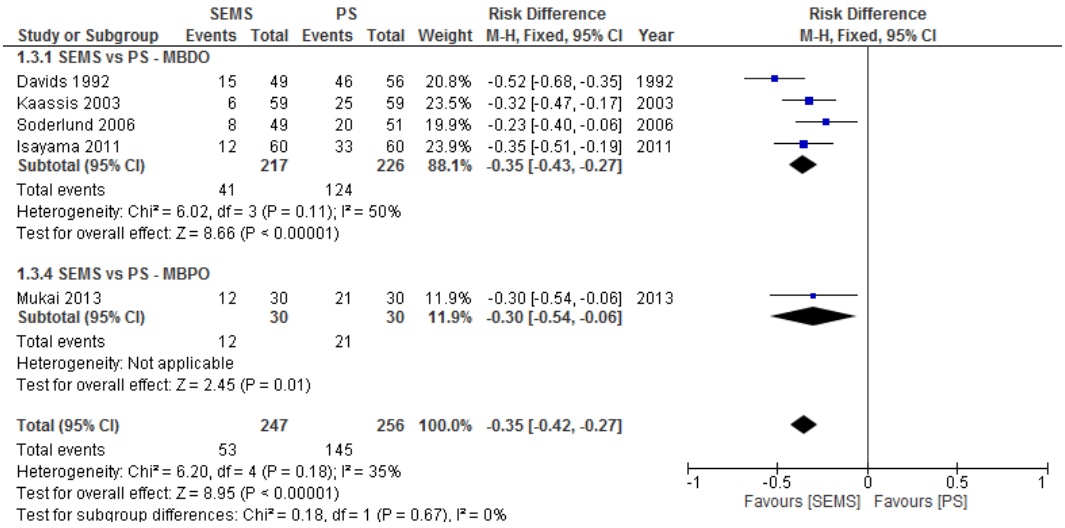


Gráfico 4 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis categóricas - MBDO/MBPO)

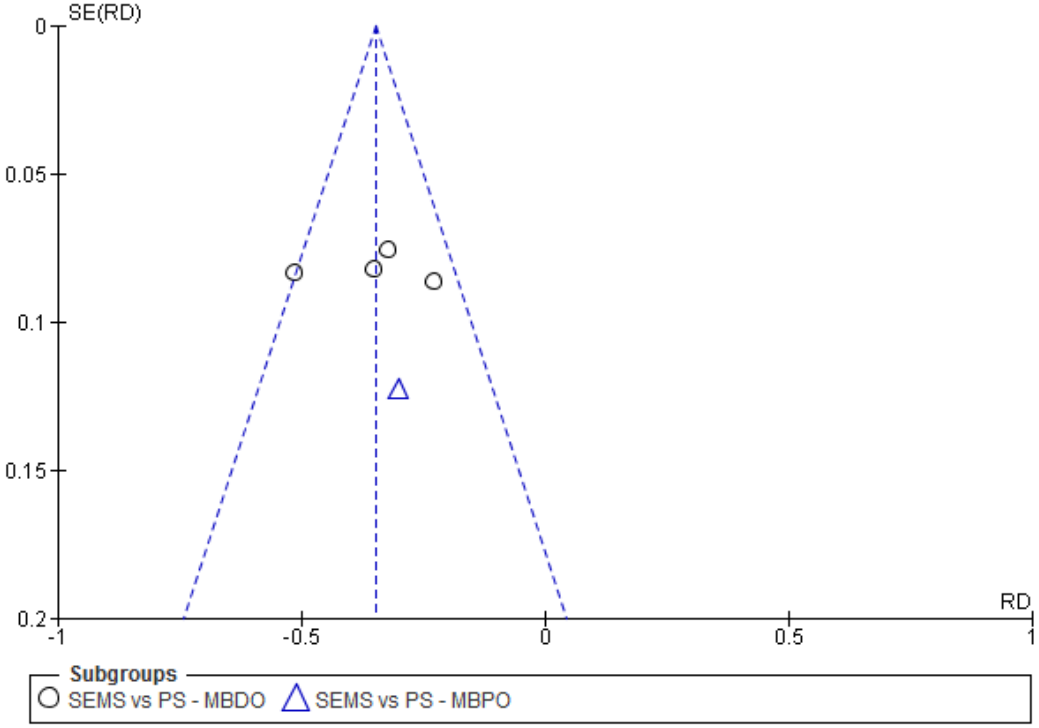
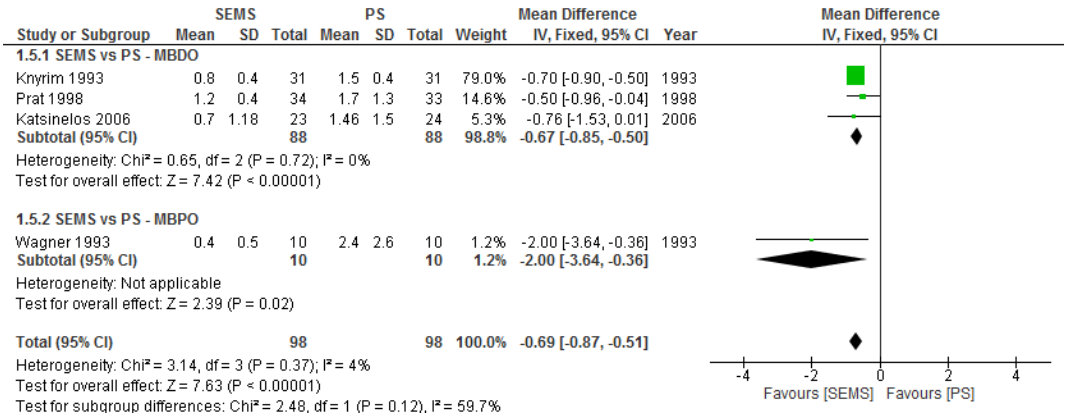
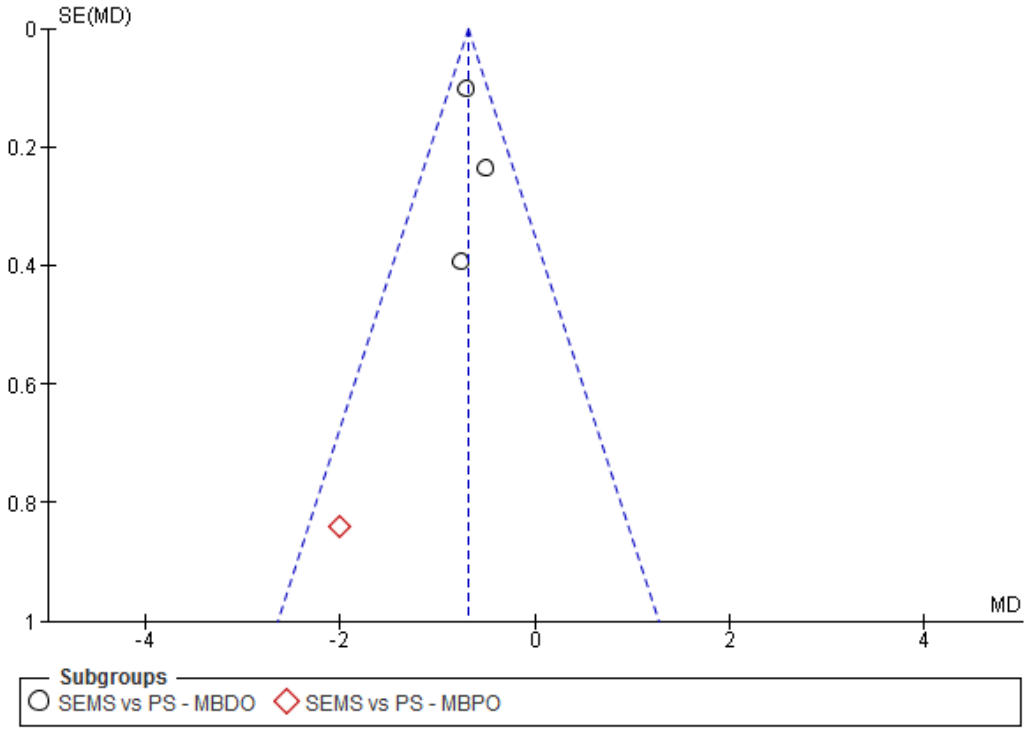


Gráfico 5 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis contínuas - MBDO/MBPO)



Study or Subgroup	SEMS Mean	SEMS SD	SEMS Total	PS Mean	PS SD	PS Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
1.5.1 SEMS vs PS - MBDO									
Knyrim 1993	0.8	0.4	31	1.5	0.4	31	79.0%	-0.70 [-0.90, -0.50]	1993
Prat 1998	1.2	0.4	34	1.7	1.3	33	14.6%	-0.50 [-0.96, -0.04]	1998
Katsinelos 2006	0.7	1.18	23	1.46	1.5	24	5.3%	-0.76 [-1.53, 0.01]	2006
Subtotal (95% CI)			**88**			**88**	**98.8%**	**-0.67 [-0.85, -0.50]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.65, df = 2 (P = 0.72); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.42 (P < 0.00001)									
1.5.2 SEMS vs PS - MBPO									
Wagner 1993	0.4	0.5	10	2.4	2.6	10	1.2%	-2.00 [-3.64, -0.36]	1993
Subtotal (95% CI)			**10**			**10**	**1.2%**	**-2.00 [-3.64, -0.36]**	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)									
Total (95% CI)			**98**			**98**	**100.0%**	**-0.69 [-0.87, -0.51]**	
Heterogeneity: Chi² = 3.14, df = 3 (P = 0.37); I² = 4%									
Test for overall effect: Z = 7.63 (P < 0.00001)									
Test for subgroup differences: Chi² = 2.48, df = 1 (P = 0.12), I² = 59.7%									

Gráfico 6 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis contínuas - MBDO/MBPO)



Nas duas metanálises, avaliando separadamente os estudos com variáveis categóricas e contínuas (respectivamente), o SEMS provou ter de 35% a 69% menos reintervenções, quando comparado com o PS. Isto significa um NNT de no mínimo 3, o que nos permite estimar que a cada três pacientes tratados com SEMS, um consegue ter uma reintervenção evitada. Após o uso de efeito randômico e de realizada a análise de sensibilidade não houve mudança no resultado final, sendo que esta análise pode ser observada nos Anexos D e E.

4.5.1.3 Complicações

Não foi encontrada diferença significante no número de complicações entre o uso de SEMS e PS para o tratamento da MBO inoperável. Mesmo após a análise de sensibilidade (sendo a heterogeneidade mais baixa obtida após exclusão de cinco estudos), o resultado permaneceu o mesmo. Novamente, os gráficos da metanálise encontram-se divididos entre MBDO (1.7.1) e MBPO (1.7.2).

Gráfico 7 - *Forest plot* - Complicações (MBDO/MBPO)

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.7.1 SEMS vs PS - MBDO							
Davids 1992	6	49	6	56	10.3%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Knyrim 1993	4	31	10	31	6.1%	-0.19 [-0.40, 0.01]	1993
Kaassis 2003	4	59	1	59	11.6%	0.05 [-0.02, 0.12]	2003
Soderlund 2006	2	49	2	51	9.8%	0.00 [-0.08, 0.08]	2006
Katsinelos 2006	0	23	4	24	4.6%	-0.17 [-0.33, -0.01]	2006
Isayama 2011	11	60	4	60	11.8%	0.12 [0.00, 0.23]	2011
Moses 2013	5	42	11	43	8.3%	-0.14 [-0.30, 0.03]	2013
Walter 2014	28	146	15	73	19.1%	-0.01 [-0.13, 0.10]	2014
Subtotal (95% CI)		**459**		**397**	**81.6%**	**-0.01 [-0.06, 0.03]**	
Total events	60		53				
Heterogeneity: Chi² = 17.05, df = 7 (P = 0.02); I² = 59%							
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.51)							
1.7.2 SEMS vs PS - MBPO							
Wagner 1993	1	10	2	10	2.0%	-0.10 [-0.41, 0.21]	1993
Sangchan 2012	14	54	22	54	10.6%	-0.15 [-0.32, 0.03]	2012
Mukai 2013	1	30	1	30	5.9%	0.00 [-0.09, 0.09]	2013
Subtotal (95% CI)		**94**		**94**	**18.4%**	**-0.10 [-0.21, 0.01]**	
Total events	16		25				
Heterogeneity: Chi² = 4.61, df = 2 (P = 0.10); I² = 57%							
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)							
Total (95% CI)		**553**		**491**	**100.0%**	**-0.03 [-0.07, 0.01]**	
Total events	76		78				
Heterogeneity: Chi² = 21.41, df = 10 (P = 0.02); I² = 53%							
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)							
Test for subgroup differences: Chi² = 1.78, df = 1 (P = 0.18), I² = 43.9%							

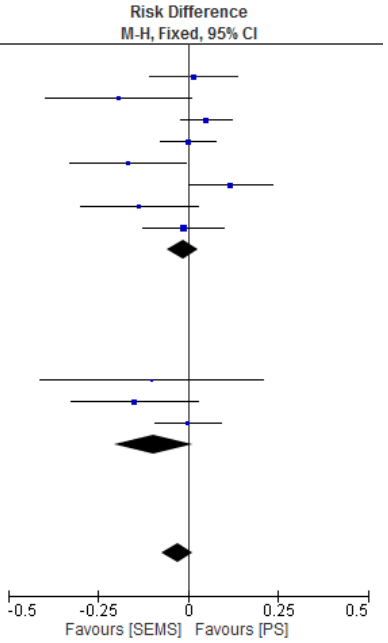
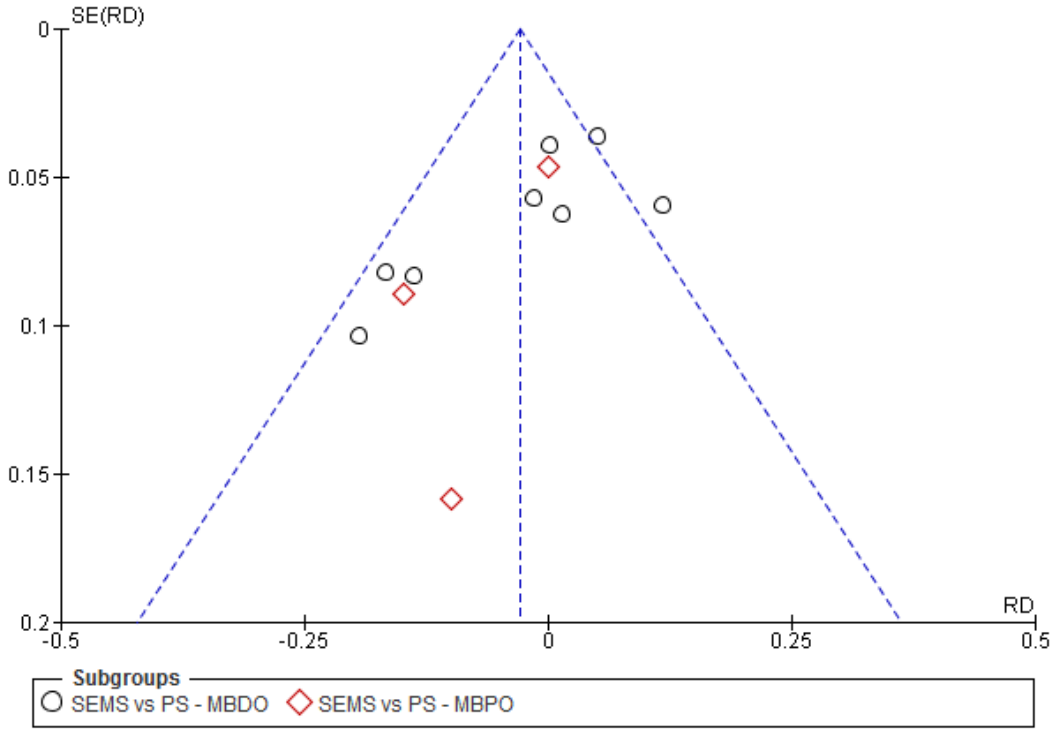


Gráfico 8 - *Funnel plot* - Complicações (MBDO/MBPO)



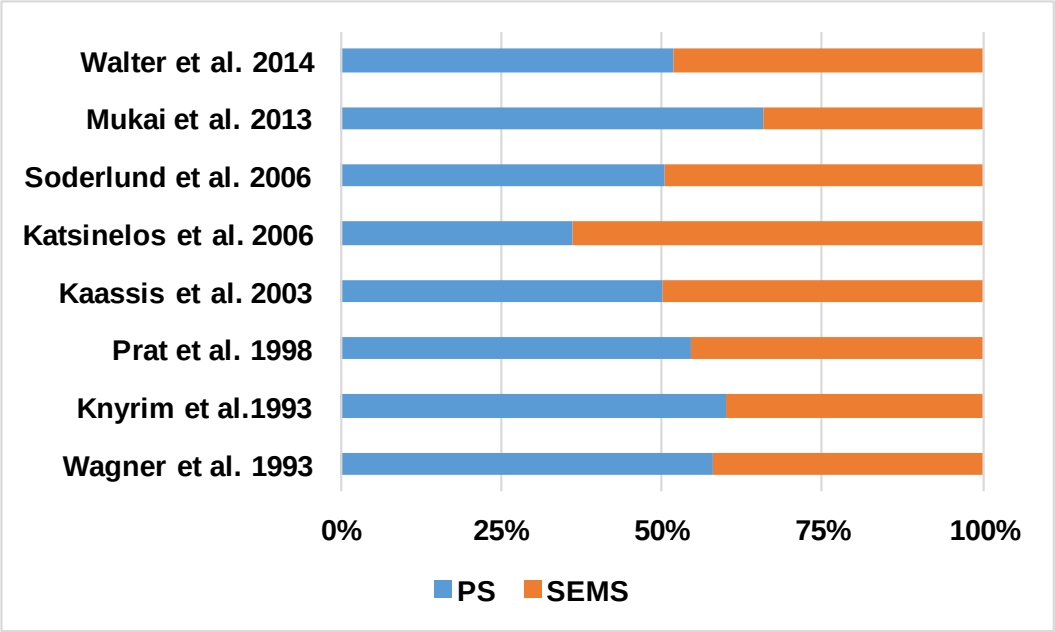
Podemos evidenciar que no Forest Plot, os estudos têm sua distribuição para os dois lados da linha de nulidade (marco 0,00). Entretanto, é possível notar o prisma, tanto da subanálise para MBPO quanto para MBDO (e consequentemente para MBO também), com tendência para a hipótese de benefício do SEMS, demonstrados como valores negativos (IC -0,07 a 0,01). Apesar desta tendência, como o IC ultrapassa o ponto de nulidade, pode-se afirmar que com as evidências dos RCT atuais ainda não é possível demonstrar a diferença de complicações entre o uso de SEMS e PS para MBO. Depois de modificado o efeito fixo para efeito randômico e de realizada a análise de sensibilidade não houve mudança no resultado final, permanecendo a ausência de diferença entre as próteses no que concerne complicação. Esta análise pode ser observada no Anexo F.

4.5.2 Desfechos Secundários

4.5.2.1 Custos

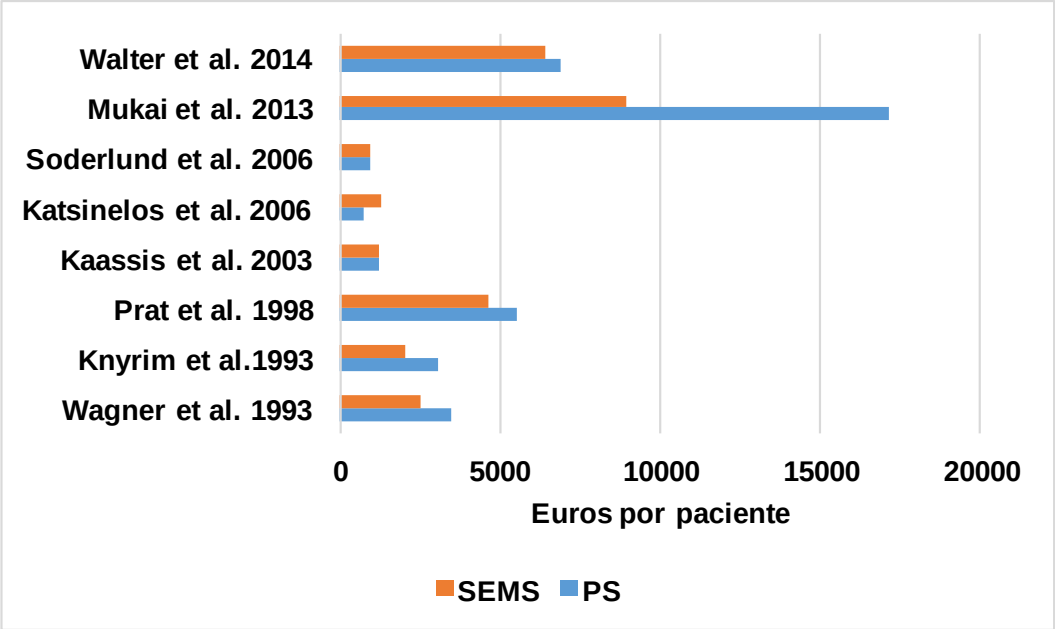
Os custos foram calculados com base no tratamento completo (preço das próteses, diárias de internação, honorários, etc.), desde que fornecido pelo autor. A diferença entre usar o SEMS ao invés do PS representa uma economia de € 534,67 por paciente, que pode ser verificada no Gráfico 11. Contudo, não foi alcançada significância estatística para esta diferença (p=0,0985).

Gráfico 9 - Distribuição dos custos por estudo



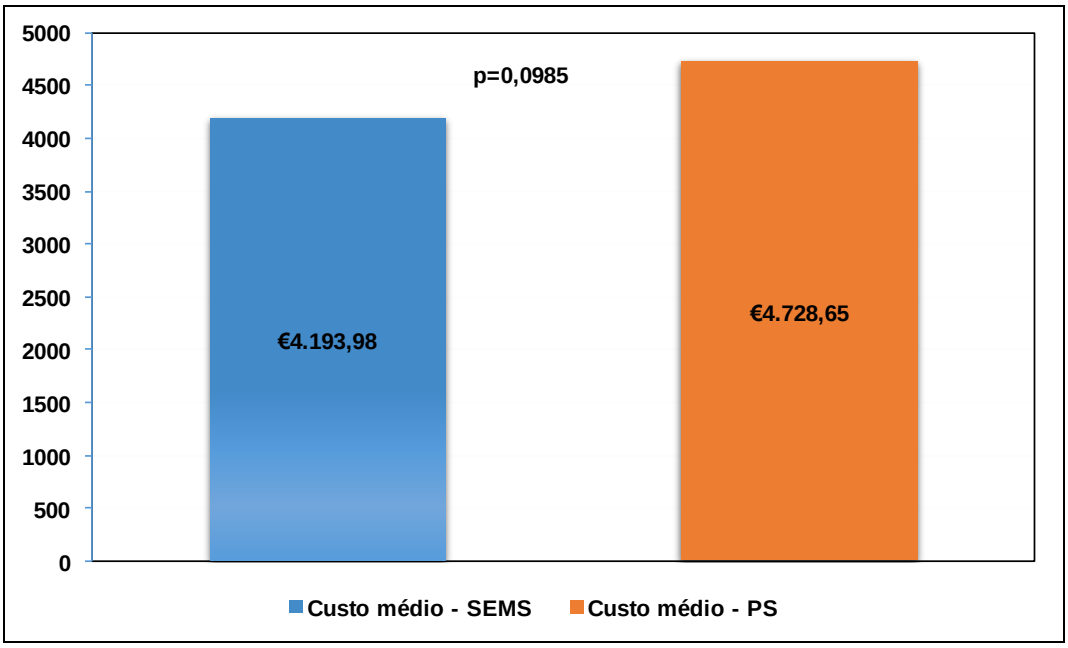
A distribuição dos custos por estudo mostra que no estudo de Katsinelos *et al.* (2006) houve contabilização do PS como a opção mais econômica, sendo que em outros três a diferença foi muito tênue (Walter *et al.,* 2014; Soderlund *et al.,* 2006 e Kaassis *et al.,*2006) (Anexo G).

Gráfico 10 - Custo do tratamento por paciente e por estudo



Os custos por paciente em cada um dos estudos apresentam-se no Gráfico 10 quantificando as diferenças mostradas no Gráfico 9, e demonstram uma preponderância do gasto maior com PS, sendo o estudo de Mukai *et al.* (2013) exemplo dos extremos nos custos do tratamento paliativo para MBO. Apenas um trabalho demonstra claramente um custo menor quando do uso de PS (Katsinelos *et al.,* 2006), enquanto outros dois (Kaassis *et al.,* 2003; Soderlund *et al.,* 2006) demonstram uma pequena diferença apenas.

Gráfico 11 - Custo médio do tratamento por prótese

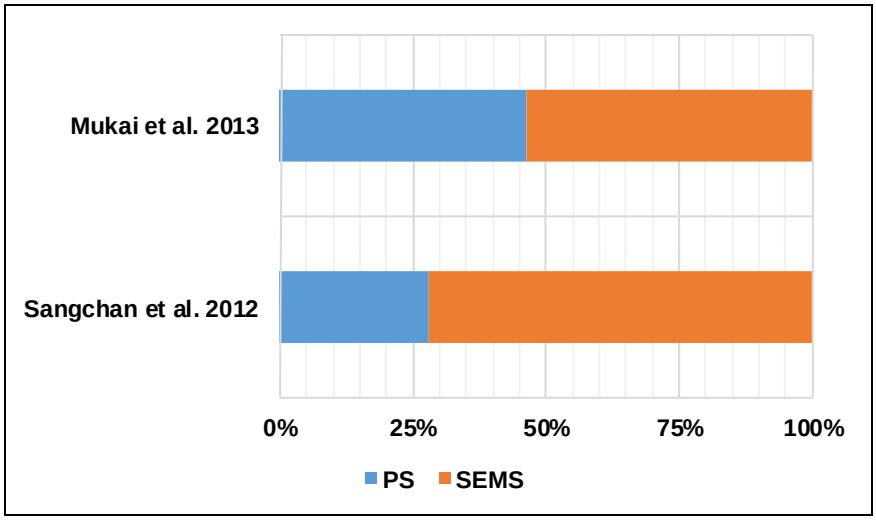


O Gráfico 11 ilustra o resultado da comparação entre as médias ponderadas do custo global entre o grupo SEMS e PS, após a utilização do teste t de Student, não sendo possível atingir nível de significância estatística com os RCT produzidos até o momento.

4.5.2.2 Sobrevida

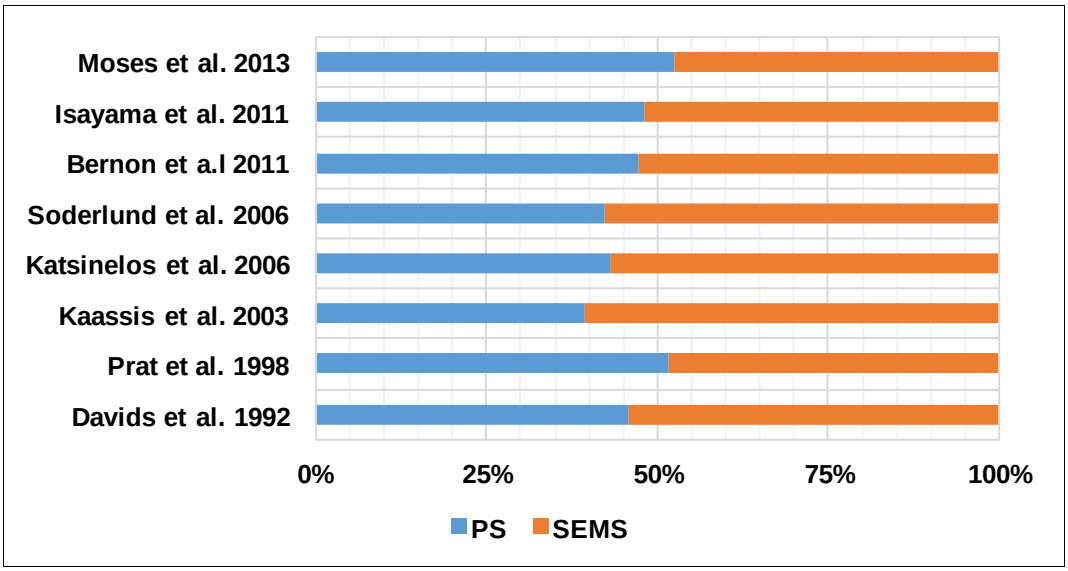
A diferença de sobrevida foi calculada em dias, resultando 32 dias a mais no grupo SEMS, sendo esta diferença estatisticamente significante. A distribuição de pacientes vivos ao final do período de observação, separado por topografia da obstrução, demonstra uma predileção por maior sobrevida no grupo SEMS.

Gráfico 12 - Distribuição de sobrevida por grupo (MBPO)



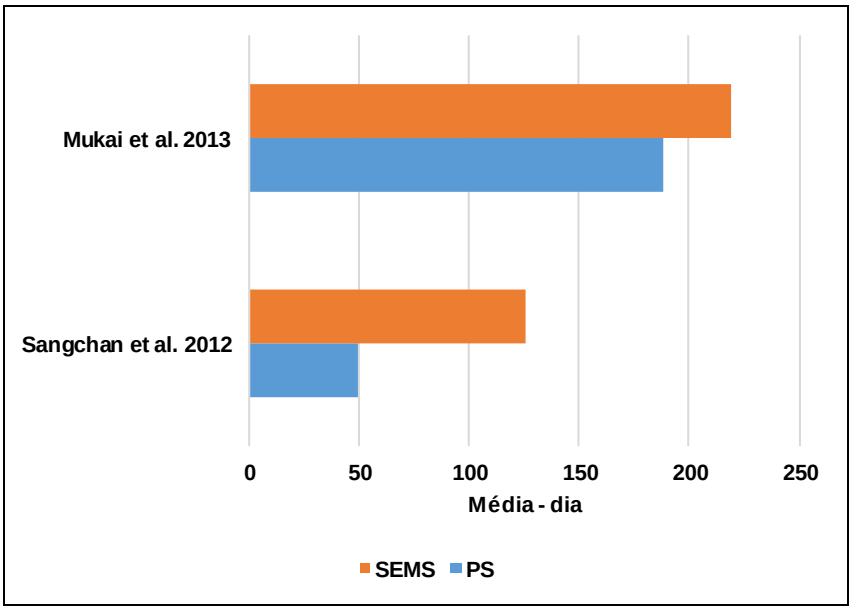
A maior sobrevida deu-se no grupo SEMS para ambos os estudos sobre MBPO que abordaram este desfecho.

Gráfico 13 - Distribuição de sobrevida por grupo (MBDO)



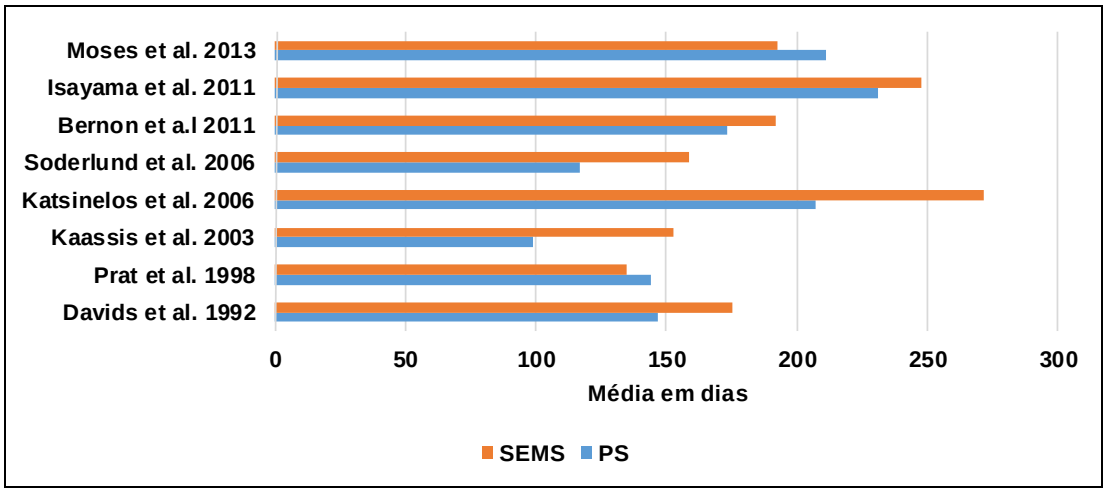
A distribuição entre os estudos sobre intervenção em MBDO não foi tão consensual, mostrando evidências beneficiando ambas as próteses.

Gráfico 14 - Resultados de sobrevida por estudo (MBPO)



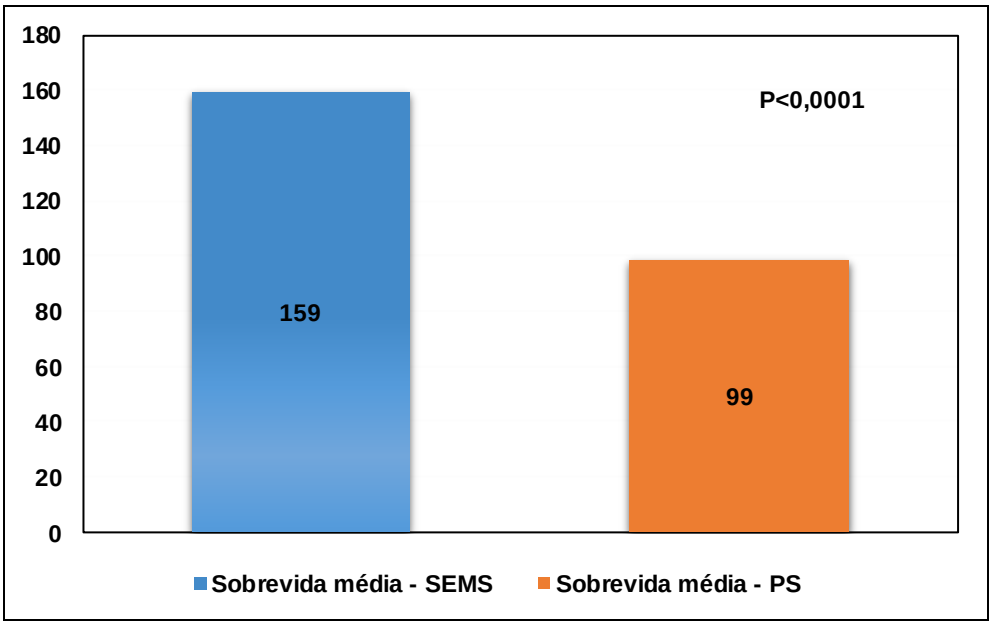
O tempo médio de sobrevida para cada grupo, dividido por estudo, demonstra a menor expectativa de vida nos pacientes com MBPO que são submetidos a PS, com média de 99 dias de sobrevida neste grupo.

Gráfico 15 - Resultado de sobrevida por estudo (MBDO)



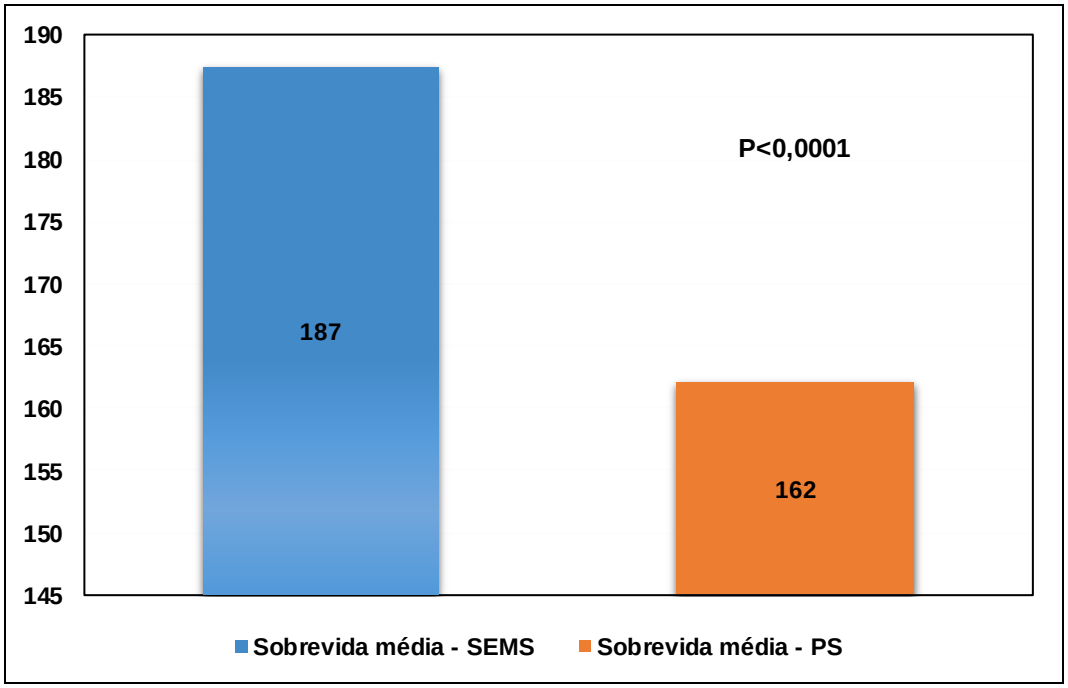
A análise individual dos resultados para MBDO demonstra uma média de sobrevida maior para MBPO (162 dias no grupo PS). Destes estudos, apenas os trabalhos de Prat *et al.* (1998) e Moses *et al.* (2013) demonstraram associação de maior sobrevida com o uso de PS.

Gráfico 16 -Comparação entre as médias de sobrevida por prótese (MBPO)



A comparação do impacto do uso de SEMS *versus* PS na sobrevida média da MBPO, após a aplicação do teste t de Student, demonstra a diferença de 159 dias de sobrevida no uso de SEMS e 99 dias no grupo PS ($p<0,0001$).

Gráfico 17 - Comparação entre as médias de sobrevida por prótese (MBDO)

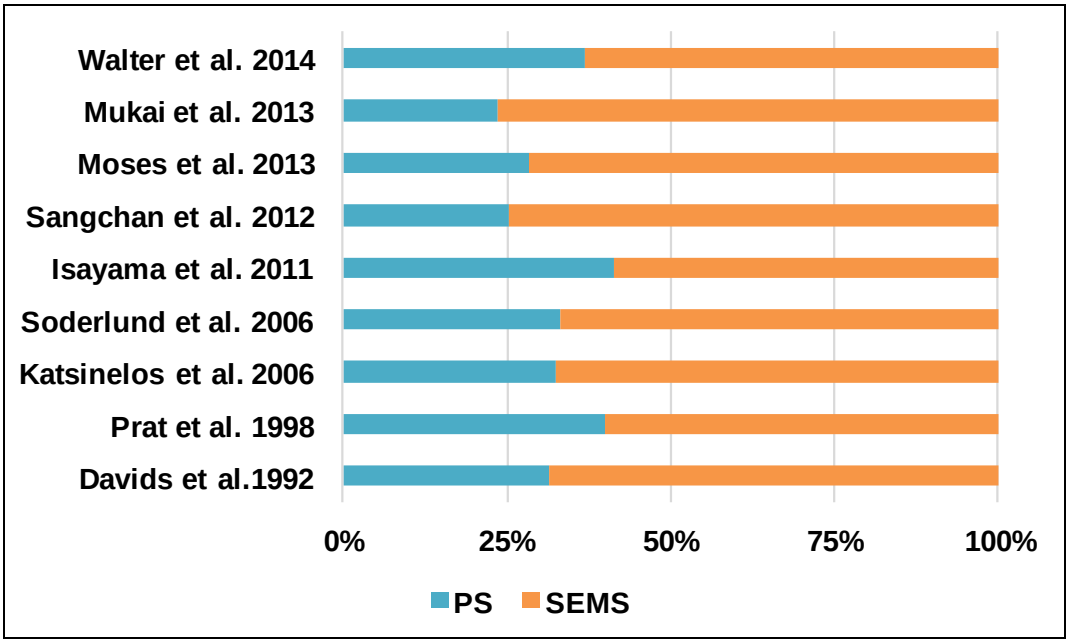


À semelhança da MBPO, a sobrevida média da MBDO, após a aplicação do teste t de Student, demonstra a diferença maior no grupo SEMS (187 dias de sobrevida) quando comparado com o grupo PS (162 dias). Este resultado atingiu significância estatística (Anexo H).

4.5.2.3 Tempo de permeabilidade

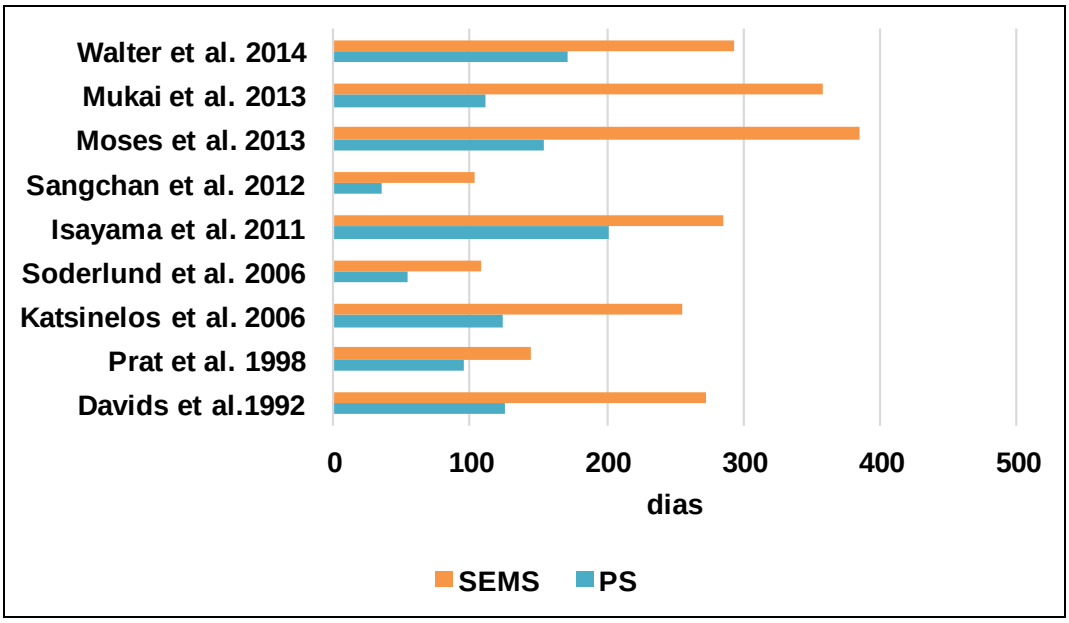
O tempo necessário para a disfunção da prótese foi medido em dias, resultando 126 dias maior no grupo SEMS, praticamente o dobro do tempo de permeabilidade do PS.

Gráfico 18 - Distribuição de tempo de permeabilidade por tipo de prótese



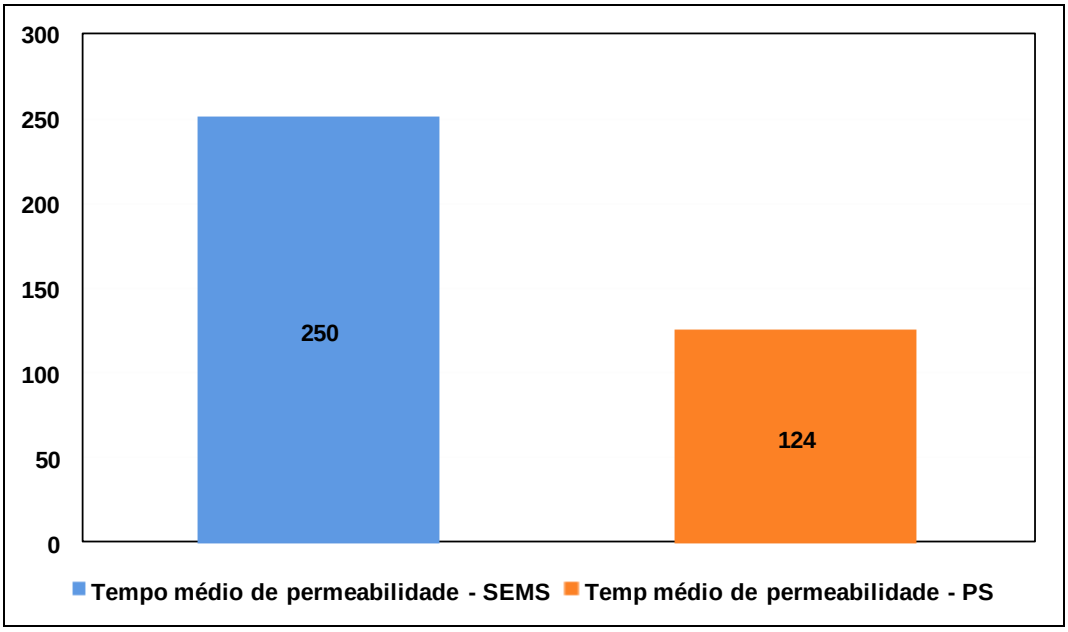
A distribuição do tempo de permeabilidade por grupo encontra-se no Gráfico 18, ilustrando o maior tempo de permeabilidade no grupo SEMS em todos os estudos. Esta figura visa evidenciar a proporção entre o tempo para disfunção do PS *versus* SEMS que se aproxima de um para dois.

Gráfico 19 - Resultados de tempo de permeabilidade por estudo



O tempo até a disfunção da prótese por estudo quantifica as diferenças no tempo de permeabilidade, agregando informação ao Gráfico 18.

Gráfico 20 - Comparação entre as médias de tempo de permeabilidade



A avaliação do tempo médio para disfunção da prótese foi comparada entre os grupos após realização de média ponderada pelo número de pacientes, obtendo-se um desvio padrão para cada grupo. Em posse destes dados foi então aplicado o teste t de Student, sendo o resultado obtido com significância estatística de 250 dias *versus* 124 dias (Anexo I).

4.5.3 Análise de subgrupos

Os subgrupos estudados consistiram em separação da análise pela topografia da obstrução biliar tratada no artigo (proximal *versus* distal) e pelo risco de viés do estudo (calculado pela escala de Jadad ≥ 3 e <3). Apesar desta divisão, a análise dos subgrupos, tanto pela divisão topográfica quanto pela divisão por risco de viés, demonstrou a mesma qualidade de diferença (pró-SEMS ou ausência de diferença). A análise dividida por topografia da obstrução já pôde ser contemplada nos gráficos acima. A análise dividida em Jadad ≥ 3 (1.2.1/1.4.1/1.6.1/1.8.1) e Jadad < 3 (1.2.2/1.4.2/1.6.2/1.8.2) pode ser observada a seguir (Anexos J, K, L e M).

Gráfico 21 - *Forest plot* - Disfunção da prótese

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.2.1 SEMS vs PS - JADAD > 3							
Davids 1992	16	49	30	56	9.4%	-0.21 [-0.39, -0.02]	1992
Knyrim 1993	6	31	13	31	5.6%	-0.23 [-0.45, -0.00]	1993
Katsinelos 2006	7	23	16	24	4.2%	-0.36 [-0.63, -0.10]	2006
Isayama 2011	18	60	32	60	10.8%	-0.23 [-0.40, -0.06]	2011
Walter 2014	22	146	31	73	17.6%	-0.27 [-0.40, -0.15]	2014
Subtotal (95% CI)		**309**		**244**	**47.7%**	**-0.25 [-0.33, -0.17]**	
Total events	69		122				
Heterogeneity: Chi² = 1.07, df = 4 (P = 0.90); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.27 (P < 0.00001)							
1.2.2 SEMS vs PS - JADAD < 3							
Wagner 1993	2	10	5	10	1.8%	-0.30 [-0.70, 0.10]	1993
Prat 1998	6	34	24	33	6.0%	-0.55 [-0.75, -0.35]	1998
Kaassis 2003	11	59	22	59	10.7%	-0.19 [-0.34, -0.03]	2003
Soderlund 2006	12	49	28	51	9.0%	-0.30 [-0.49, -0.12]	2006
Bernon 2011	2	10	6	12	2.0%	-0.30 [-0.68, 0.08]	2011
Sangchan 2012	5	54	9	54	9.7%	-0.07 [-0.20, 0.05]	2012
Mukai 2013	12	30	21	30	5.4%	-0.30 [-0.54, -0.06]	2013
Moses 2013	10	42	14	43	7.7%	-0.09 [-0.28, 0.10]	2013
Subtotal (95% CI)		**288**		**292**	**52.3%**	**-0.23 [-0.30, -0.16]**	
Total events	60		129				
Heterogeneity: Chi² = 19.64, df = 7 (P = 0.006); I² = 64%							
Test for overall effect: Z = 6.54 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)		**597**		**536**	**100.0%**	**-0.24 [-0.30, -0.19]**	
Total events	129		251				
Heterogeneity: Chi² = 21.17, df = 12 (P = 0.05); I² = 43%							
Test for overall effect: Z = 9.06 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70), I² = 0%							

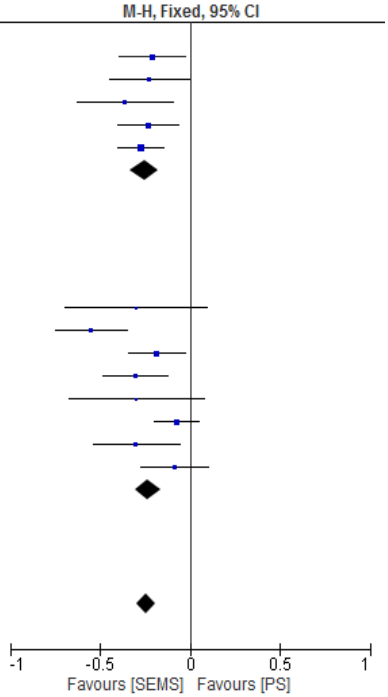


Gráfico 22 - *Funnel plot* - Disfunção da prótese

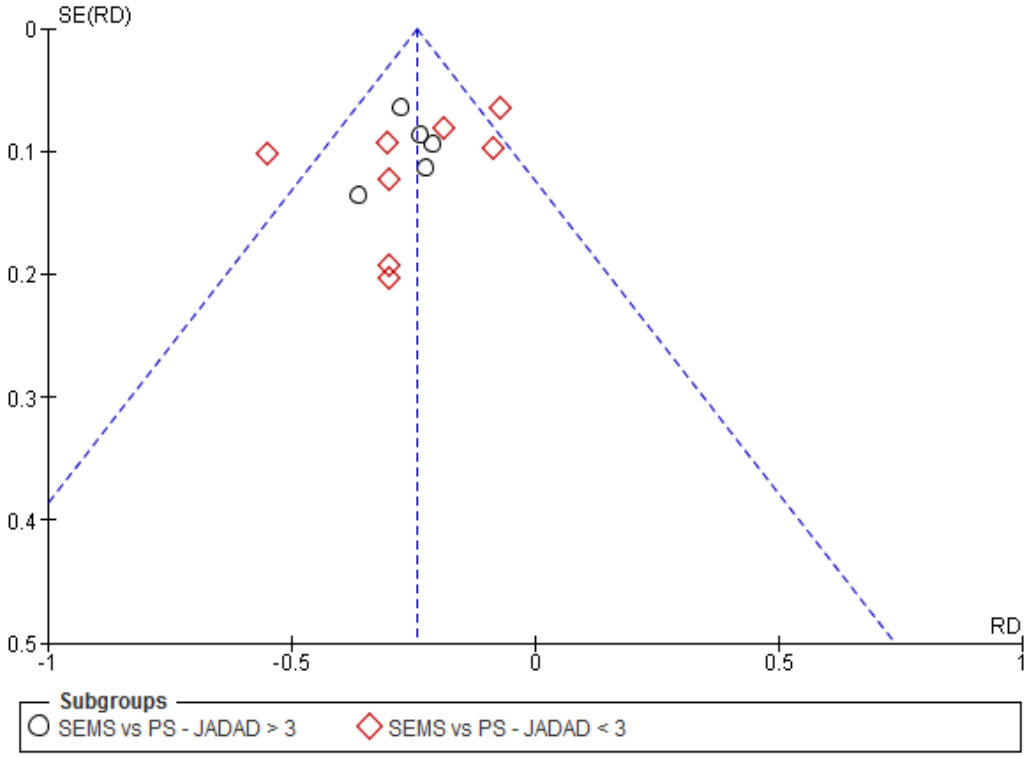


Gráfico 23 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis categóricas)

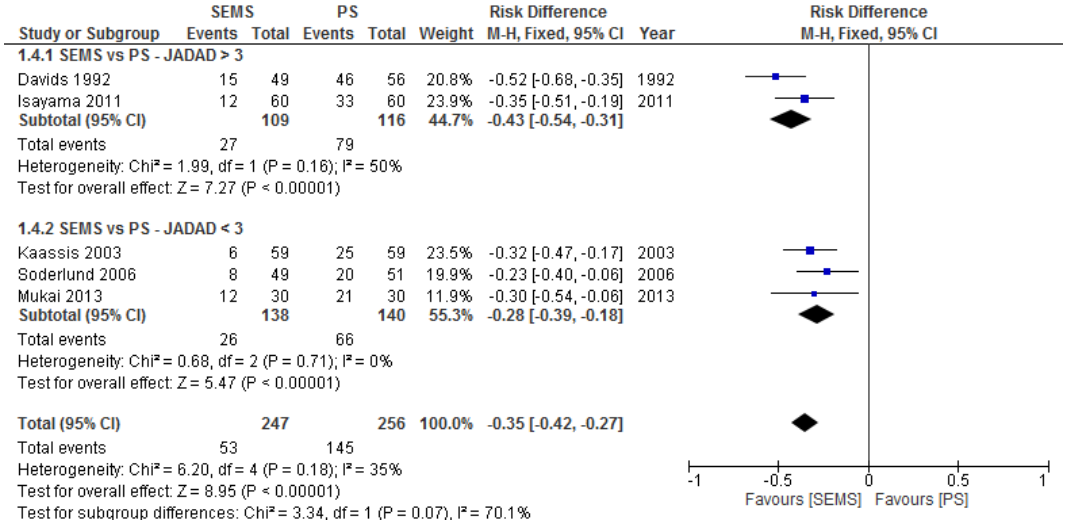


Gráfico 24 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis categóricas)

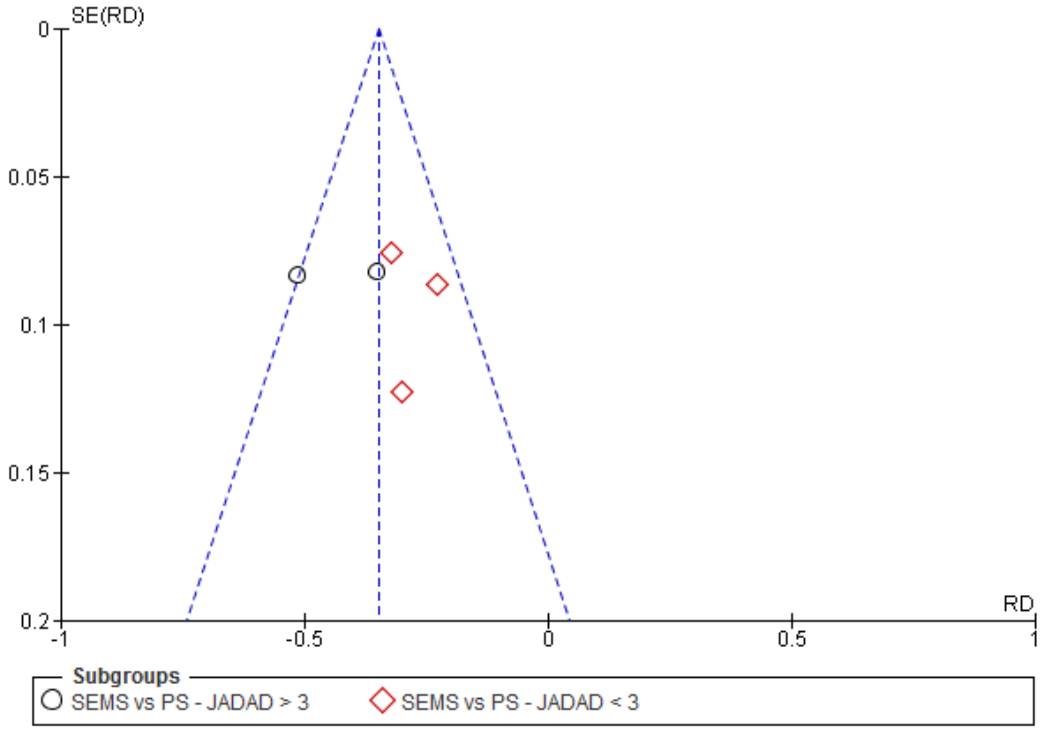


Gráfico 25 - *Forest plot* - Reintervenções (variáveis contínuas)

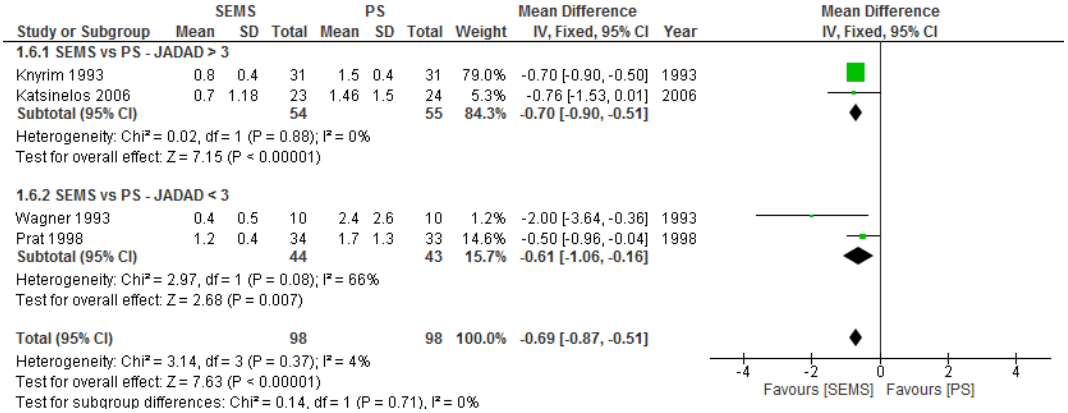


Gráfico 26 - *Funnel plot* - Reintervenções (variáveis contínuas)

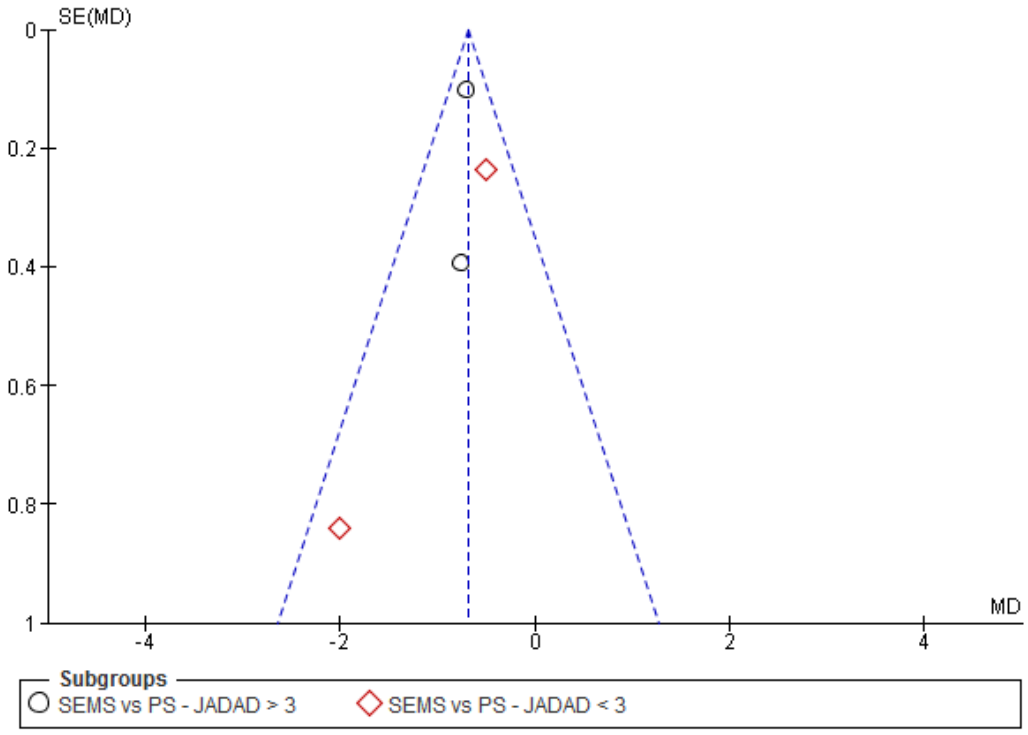


Gráfico 27 - *Forest plot* - Complicações

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.8.1 SEMS vs PS - JADAD > 3							
Davids 1992	6	49	6	56	10.3%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Knyrim 1993	4	31	10	31	6.1%	-0.19 [-0.40, 0.01]	1993
Katsinelos 2006	0	23	4	24	4.6%	-0.17 [-0.33, -0.01]	2006
Isayama 2011	11	60	4	60	11.8%	0.12 [0.00, 0.23]	2011
Walter 2014	28	146	15	73	19.1%	-0.01 [-0.13, 0.10]	2014
Subtotal (95% CI)		**309**		**244**	**51.8%**	**-0.01 [-0.07, 0.05]**	
Total events	49		39				
Heterogeneity: Chi² = 11.52, df = 4 (P = 0.02); I² = 65%							
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.68)							
1.8.2 SEMS vs PS - JADAD < 3							
Wagner 1993	1	10	2	10	2.0%	-0.10 [-0.41, 0.21]	1993
Kaassis 2003	4	59	1	59	11.6%	0.05 [-0.02, 0.12]	2003
Soderlund 2006	2	49	2	51	9.8%	0.00 [-0.08, 0.08]	2006
Sangchan 2012	14	54	22	54	10.6%	-0.15 [-0.32, 0.03]	2012
Moses 2013	5	42	11	43	8.3%	-0.14 [-0.30, 0.03]	2013
Mukai 2013	1	30	1	30	5.9%	0.00 [-0.09, 0.09]	2013
Subtotal (95% CI)		**244**		**247**	**48.2%**	**-0.05 [-0.10, 0.01]**	
Total events	27		39				
Heterogeneity: Chi² = 12.34, df = 5 (P = 0.03); I² = 59%							
Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)							
Total (95% CI)		**553**		**491**	**100.0%**	**-0.03 [-0.07, 0.01]**	
Total events	76		78				
Heterogeneity: Chi² = 21.41, df = 10 (P = 0.02); I² = 53%							
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.67, df = 1 (P = 0.41), I² = 0%							

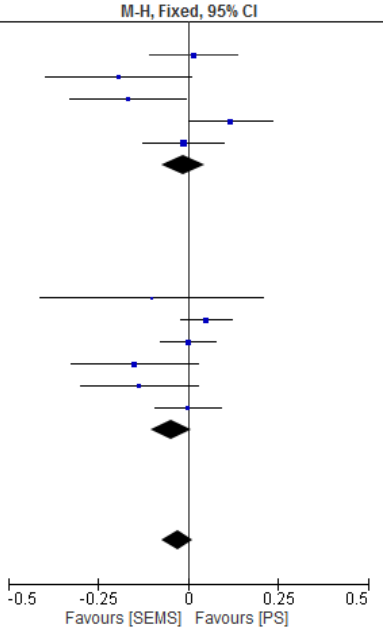
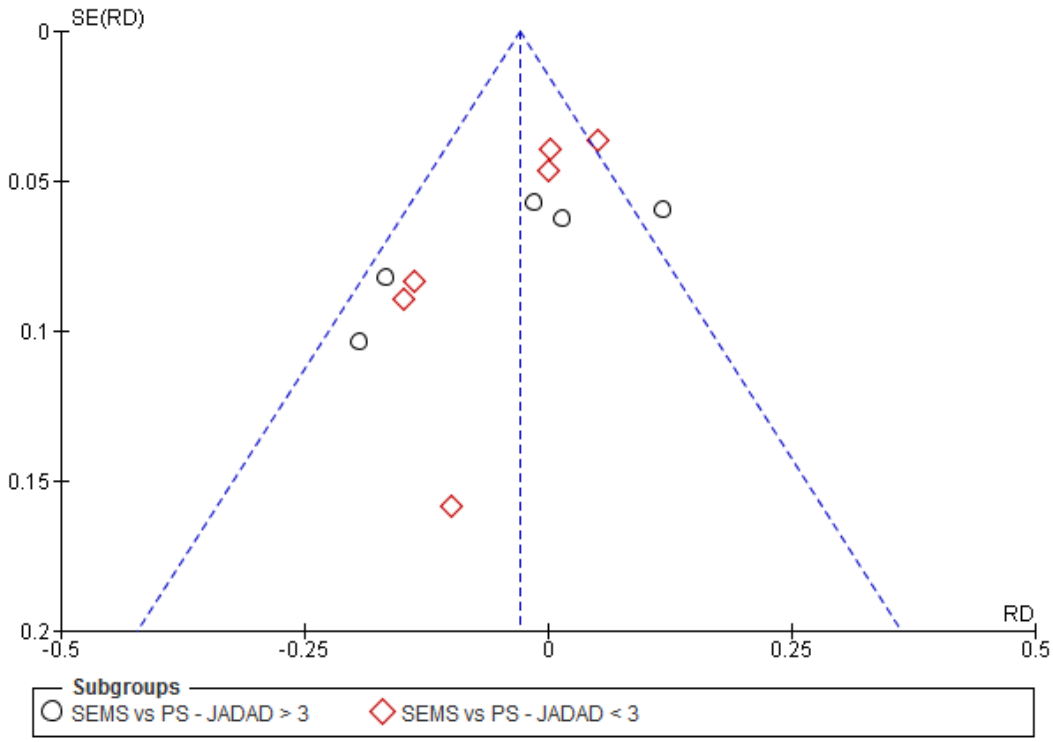


Gráfico 28 - *Funnel plot* - Complicações



5 DISCUSSÃO

Após a síntese das melhores evidências científicas disponíveis até o momento sobre comparação entre SEMS e PS na paliação endoscópica da MBO, o SEMS provou apresentar menos disfunção, permanecendo mais tempo pérvio, necessitando de menos reintervenções e proporcionando uma maior sobrevida, sem agregar complicações e com custo similar ao PS. Esta revisão sistemática e metanálise não apresenta nenhum tipo de subsídio ou viés associado a indústrias farmacêuticas ou de materiais médico-hospitalares.

Este estudo contribui para um aumento de cerca de 400 pacientes entre a casuística da metanálise prévia (Hong *et al.,* 2013) e a atual, dando maior robustez às conclusões encontradas. Outro fator importante é a possibilidade de mudança de conduta no tratamento paliativo da MBO, uma vez que o maior motivo para a utilização do PS em detrimento do SEMS é o seu valor unitário mais elevado. Este estudo mostra que o tratamento com SEMS não é mais caro que o tratamento com PS, podendo até mesmo ser mais barato.

A divisão dos estudos entre MBPO e MBDO foi realizada devido à possibilidade de a diferença de prognóstico entre as etiologias das duas topografias causarem algum erro na interpretação dos dados. A divisão dos estudos entre Jadad≥3 e Jadad<3 foi realizada tendo em vista a possibilidade de maior viés no segundo grupo, que supostamente poderia trazer informações

que modificariam o resultado. Apesar dessa preocupação, os resultados foram confirmados para cada um dos desfechos analisados, independente da segmentação realizada.

Quanto aos dados individuais, vale reiterar que o estudo do Walter *et al.* (2014) retirou 21 pacientes mesmo depois da randomização, porém não foi possível ITT pois não há indicação de qual grupo foi retirado cada um dos pacientes. Um dos grupos do estudo de Prat *et al.* (1998) foi retirado pelo viés de realizar neste grupo trocas programadas da prótese independente da identificação de disfunção ou complicações, o que acarretou em uma perda de 67 potenciais pacientes para a análise. Outro exemplo de perda de dados potenciais é o estudo de Kaassis *et al.* (2003), que apresentou dados de permeabilidade apenas para um dos grupos, inviabilizando sua utilização. Walter *et al.* (2014) também não discriminaram a sobrevida nem as reintervenções por prótese, apenas declararam que não houve diferença estatística.

A disfunção da prótese já possuía evidência significante pró-SEMS baseada em oito dos RCT selecionados (Davids *et al.,* 1992; Prat *et al.,* 1998; Kaassis *et al.,* 2003; Soderlund *et al.,* 2006; Katsinelos *et al.,* 2006; Isayama *et al.,* 2011; Mukai *et al.,* 2013; Walter *et al.,* 2014), apesar dos outros cinco mostrarem ausência de diferença, sendo um deles ineditamente incluído neste trabalho (Knyrim *et al.,* 1993; Wagner *et al.,* 1993; Bernon *et al.,* 2011; Sangchan *et al.,* 2012; Moses *et al.,* 2013). A diferença na disfunção da prótese deu-se principalmente por um número maior de obstruções no grupo PS que, apesar da maior taxa de migração no grupo SEMS, foi suficiente para o resultado significante pró-SEMS. Com relação ao

tratamento da prótese disfuncional, houve uma grande variedade de condutas, o que pode ser um fator que interfira no desfecho de necessidade de reintervenções subsequentes, ou mesmo no aumento do custo final. Knyrim *et al.* (1993) efetuaram a passagem de PS dentro de SEMS ou trocou o PS por outro igual; Davids *et al.* (1992), Prat *et al.* (1998), Kaassis *et al.* (2003) e Katsinelos *et al.* (2006) trocaram todas as próteses disfuncionais por PS; Soderlund *et al.* (2006) e Moses *et al.* (2013) realizaram a passagem de PS no paciente que estava com SEMS e vice-versa; Bernon *et al.* (2011) e Isayama *et al.* (2011) não forneceram informações sobre o tipo de tratamento na reintervenção; Sangchan *et al.* (2012) trocaram PS por SEMS e o restante dos estudos incluídos utilizou a via TPH (Mukai *et al.* (2013) utilizaram diversas maneiras para o tratamento da disfunção).

A necessidade de reintervenção nos casos do tratamento paliativo endoscópico da MBO esteve altamente relacionada com a presença de disfunção, contudo foi necessária mesmo quando a disfunção não esteve presente (como, por exemplo, em casos de sangramento). Os estudos individualmente já mostravam uma forte tendência para o benefício do SEMS, sendo o estudo de Katsinelos *et al.* (2006) o único a demonstrar ausência de diferença neste quesito.

Existem diferenças essenciais nas complicações de uma ou outra prótese no tratamento da MBO, sendo essas diferenças mais comumente relacionadas à disfunção da prótese. A PS apresenta em geral maior taxa de oclusão por debris, atribuído ao seu menor calibre, enquanto a SEMS apresenta maior taxa de crescimento tumoral pelas tramas da prótese no

caso da descoberta, ou de migração no caso das cobertas. Complicações como sangramento, abscesso hepático, pancreatite e outras são mais raras e sem aparente predileção por tipo de prótese usada. As taxas de complicações apresentaram uma diversidade de resultados, mas todos concordando na ausência de diferença entre as duas próteses, exceção feita ao estudo de Katsinelos *et al.* (2006), que apresenta dados a favor da SEMS (menos complicações). Apesar da ausência de diferença estatisticamente significante na metanálise, há uma forte tendência para a menor taxa de complicações no grupo SEMS (IC -0,07 a 0,01) com o prisma quase se separando da linha de nulidade. É possível estimar que, com um novo RCT constituído de 100 pacientes em cada braço e com diferença de risco (RD) de 15% favorável para SEMS, já seria possível encontrar diferença estatística nas taxas de complicações pró-SEMS.

Apesar de não termos chegado a uma diferença estatisticamente significante no que concerne os custos (p=0,098), mesmo após retirar o único estudo (Katsinelos *et al.,* 2006) que mostra um menor custo do grupo utilizando PS (já que ele avaliou apenas o custo exclusivamente da prótese), podemos utilizar matemática simples para estimar o possível impacto do uso exclusivo de SEMS na MBO inoperável. Pensando na política atual do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo do uso de PS para MBO, e levando em conta que esta política é adotada em todo o Brasil, pode-se estimar que o SUS economizasse por ano quase R$ 30 milhões. Este número é resultante do produto da diferença de custo entre próteses por pessoa (em reais) pelo número de casos novos no Brasil em 2015. Além deste impacto benéfico

para o SUS, a troca por SEMS ainda evitaria, a cada cinco pacientes: a disfunção da prótese primária em um e a necessidade de reintervenções em dois, provavelmente melhorando sua qualidade de vida e diminuindo sua necessidade de deslocamento e internação. Porém, devemos levantar um ponto que deve ser observado levando em conta um possível viés nesta sugestão: o status de saúde inicial do paciente foi insuficientemente descrito e heterogêneo entre os trabalhos, deixando aberto se estes resultados seriam tão consistentes em um grupo com prognóstico mais reservado.

A sobrevida média foi maior no grupo PS apenas nos resultados individuais de Prat *et al.* (1998) e Moses *et al.* (2013). Como foi possível demonstrar que a média dos estudos apresentou uma maior sobrevida no grupo SEMS ($p<0,0001$), aliado ao resultado tendencioso para menor complicação no grupo SEMS, é possível especular que essa maior sobrevida se deveu a uma menor taxa de complicações, mas essa afirmação ainda necessita de mais evidências para ser feita de maneira consistente. Essa avaliação deve ser feita preferencialmente explicitando claramente o status clínico do paciente além do estágio da doença neoplásica em questão, em vista de trazer maiores informações para a avaliação de prognóstico e buscando minimizar vieses. A importância deste tema pode ser ilustrada por dois dos estudos da própria revisão. Apesar de ambos lidarem com MBDO, Prat *et al.* (1998) apresentou menor sobrevida que os pacientes do estudo de Moses *et al.* (2013), apesar de 28% de doença metastática no primeiro e 71% no segundo. É evidente que os avanços da quimioradioterapia têm um papel neste incremento, mas não deixa de ser relevante a informação de que a presença de metástase por si só não é um

bom preditor de mortalidade. A realização de novos RCT envolvendo apenas pacientes com estádio IV aliada à obrigatoriedade de um índice preditor de sobrevida como os demonstrados por Morita *et al.* (1999) e Maltoni *et al.* (1999), poderiam responder esta dúvida. Apesar de todo o exposto, devido à raridade de eventos que apresentem todos estes comemorativos, talvez haja dificuldade desse suposto estudo passar do estágio conjectural.

Por fim, a análise de tempo de permeabilidade expõe a disfunção da prótese na linha do tempo, permitindo suposições sobre um emprego possível da prótese plástica sem malefício ao paciente. Em suma, apenas pacientes com doença neoplásica avançada associada à comorbidade terminal e/ou status clínico atual sombrio (por exemplo, em vigência de sepse grave / choque séptico) deveriam ter considerada a utilização de PS, levando em conta a permeabilidade média da prótese (124 *versus* 250 dias; $p<0,0001$), sendo esta decisão tomada em razão de poupar recursos que potencialmente faltariam para outro paciente. Novamente, a realização de estudos nesta população torna-se de suma importância para a verificação desta suposição.

Seguindo estimativa realizada com dados do INCA, realizamos o seguinte silogismo: 576 mil novos casos de tumores malignos no Brasil em 2015 → 2% dos tumores malignos no Brasil são por neoplasia pancreática → 2/3 das MBO são por causa pancreática → 17.280 novos casos de MBO → apenas 15-20% são ressecáveis → 13.824 com doença irressecável. À luz dos resultados deste estudo e levando em conta que teremos apenas em 2015 13.824 novos casos de MBO no Brasil, a importância de uma mudança de postura na condução dos casos de MBO é recomendável, especialmente

tendo em vista o cenário político-econômico atual. Utilizando uma perspectiva individual (do paciente), acerca principalmente da qualidade de vida e considerando como tratamento paliativo adequado aquele que proporciona a mínima dependência possível de permanência hospitalar aliado à parca sintomatologia, o SEMS deve sempre ser considerado como primeira alternativa. Utilizando a perspectiva do SUS na visão de otimizar a utilização de recursos para beneficiar o máximo de pacientes possíveis, podemos afirmar que, baseado em estudos abordando sobrevida em doença avançada (Amikura *et al.,* 1995 e Kayahara *et al.,* 1993), a utilização da PS não agregaria morbimortalidade no tratamento paliativo destes pacientes. Entretanto, esta afirmação deve ser feita com cautela, pois, apesar de pacientes extremamente debilitados com sobrevida menor que três a quatro meses, em teoria, não apresentarem malefícios advindos do uso de PS (pensando no uso racional de recursos), existem trabalhos mostrando que mesmo em pacientes com doença avançada, inovações na quimioterapia e radioterapia já aumentam essa sobrevida para uma média de nove meses (Kim *et al.,* 2015). Com base em todos estes dados, não temos dados para afirmar que o uso da PS em pacientes com sobrevida menor que três a quatro meses é maléfico, porém temos dados para afirmar que o uso da SEMS em pacientes paliativos não agrega custos (levando em conta o tratamento como um todo) e não apresenta mais complicações.

6 CONCLUSÕES

Próteses metálicas autoexpansíveis estão associadas a uma menor disfunção e menor taxa de reintervenção, sem aumento de complicações, quando comparados a próteses plásticas na paliação da obstrução maligna da via biliar. Ademais, o uso do SEMS associa-se a maior tempo de permeabilidade e maior sobrevida, sem aumento dos custos. Os resultados da subanálise de MBPO *versus* MBDO e Jadad ≥ 3 *versus* Jadad < 3 não mostraram resultados diferentes do grupo geral. Desse modo, estas afirmações podem ser extrapoladas para todos os subgrupos.

7 ANEXOS

Anexo A - Tabela de motivos de exclusão

AUTOR	PERIÓDICO	ANO	RAZÃO PARA EXCLUSÃO
Elias et al.	Gut	1975	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Elias et al.	Gastroenterology	1976	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Matzen et al.	Scand J Gastroenterology	1982	O Estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Dilawari et al.	Indian J Med Res	1982	Intervenção percutânea
Leung et al.	Br J Surg	1983	Artigo de revisão
Bornman et al.	Lancet	1986	Intervenção cirúrgica
Bornman et al.	Lancet	1987	Intervenção percutânea
Speer et al.	Lancet	1987	Intervenção percutânea
Shepherd et al.	Br J Surg	1988	Intervenção cirúrgica
Bornman et al.	Hpb Surg	1989	Intervenção percutânea
Naggar et al.	Liver	1990	Artigo de revisão
Böttger et al.	Langenbecks Arch Chir	1990	Intervenção percutânea
Huibregtse et al.	Endoscopy	1992	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Knyrim et al.	Dtsch Med Wochenschr	1992	Estudo em alemão - Após a tradução provou ter a mesma casuística de Knyrim *et al.* 1993 (Endoscopy)
Glättli et al.	Schweiz Med Wochenschr	1992	Intervenção percutânea
Wagner et al.	Gastrointestinal Endoscopy	1993	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Glättli et al.	Hpb Surg	1993	Intervenção percutânea
Sutton et al.	Lancet	1994	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Seitz et al.	Endoscopy	1994	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Hochberger et al.	Bildgebung	1995	Artigo de revisão
Lichtenstein et al.	Surg Clin North Am	1995	Comparação entre stents plásticos
Cardella et al.	J Vasc Interv Radiol	1995	Estudo em modelo animal
Costamagna et al.	Chir Ital	1995	Artigo de revisão
Lammer et al.	Radiology	1996	Intervenção percutânea
Homma et al.	J Gastroenterol	1996	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
England et al.	Cardiovasc Intervent Radiol	1996	Intervenção percutânea
Trautwein et al.	Zentralbl Chir	1996	Intervenção percutânea
Pedersen et al.	Gastrointestinal Endoscopy	1998	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Hoepffner et al.	Z Gastroenterol	1998	ARTIGO DE REVISÃO
van Berkel et al.	Endoscopy	1998	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Wig et al.	J Ass Physicians India	1999	Intervenção percutânea
Mezawa et al.	Hepatology	2000	Intervenção percutânea
Seo et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2000	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
England et al.	Gut	2000	Comparação entre stents plásticos
Landoni et al.	Acta Gastroenterol Latin Am	2000	Comparação entre stents plásticos
Terruzzi et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2000	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Costamagna et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2000	Comparação entre stents plásticos
De Palma et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2001	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Frimberger et al.	Endoscopy	2001	Intervenção percutânea
Barkun et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2001	Comparação entre stents plásticos
Hintze et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2001	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Ahmad et al.	Endoscopy	2002	Estudo não é RCT
Piñol et al.	Radiology	2002	Intervenção percutânea
Catalano et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2002	Comparação entre stents plásticos
Tringali et al.	Endoscopy	2003	Comparação entre stents plásticos
Schilling et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2003	Comparação entre stents plásticos
Shah et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2003	Comparação entre stents metálicos
Kahl et al.	Zentralbl Chir	2003	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Zhang et al.	Ai Zheng	2004	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar

Continua

Continuação

AUTOR	PERIÓDICO	ANO	RAZÃO PARA EXCLUSÃO
Cheon et al.	Korean J Gastroenterol	2004	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Isayama et al.	Gut	2004	Comparação entre stents metálicos
Giorgio et al.	World J Gastroenterol	2004	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Prat et al.	Endoscopy	2004	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
van Berkel et al.	Eur J Gastroenterol Hepatol	2004	Comparação entre stents plásticos
Kozarek et al.	Rev Gastroenterol Mex	2005	Artigo de revisão
Sharma et al.	Endoscopy	2005	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Chan et al.	J Gastrointest Surg	2005	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Chahal et al.	Curr Opin Gatroenterol	2006	Artigo de revisão
Yoon et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2006	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Bogliolo et al.	G Chir	2006	Artigo de revisão
Moss et al.	Cochrane Database Syst Ver	2006	Artigo de revisão
Reddy et al.	Curr Gatroenterol Rep	2006	Artigo de revisão
Moss et al.	Cochrane Database Syst Ver	2006	Artigo de revisão
Park et al.	Clin Gastroenterol Hepatol	2006	Comparação entre stents metálicos
Moss et al.	Eur J Gastroenterol Hepatol	2007	Artigo de revisão
Moparty et al.	Eur J Gastroenterol Hepatol	2007	Artigo de revisão
Homes et al.	Expert Rev Med Devices	2007	Artigo de revisão
Saluja et al.	Clin Gastroenterol Hepatol	2008	Intervenção percutânea
Artifon et al.	J Clin Gastroenterology	2008	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Katsinelos et al.	J Clin Gastroenterology	2008	Comparação entre stents metálicos
Kahaleh et al.	Clin Gastroenterol Hepatol	2008	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Makino et al.	Hepatogastroenteroly	2008	Intervenção percutânea
Tsuyuguchi et al.	J Hepatobiliary Panc Surgery	2008	Artigo de revisão
Chen et al.	J Clin Rehab T E Research	2008	Estudo não é RCT
Loew et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2009	Comparação entre stents metálicos
Yang et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2009	Comparação entre stents metálicos
Sharma et al.	Dig Dis Sciences	2009	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Yeung et al.	Int Surg	2009	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Mukai et al.	J of Gastroenterol and Hepatol	2009	Após contato com o autor foi confirmado como uma publicação parcial dos dados de Mukai *et al.* 2013 J Hepatobiliary Pancreat
Kullman et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2010	Comparação entre stents metálicos
Telford et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2010	Comparação entre stents metálicos
Katsinelos et al.	Acta Gastroenterol Belg	2010	Comparação entre stents plásticos
Rogart et al.	J Clin Gastroenterology	2010	Artigo de revisão
Krokidis et al.	Cardiovasc Intervent Radiol	2010	Intervenção percutânea
Neal et al.	Surg Endoscopy	2010	Intervenção percutânea
Saleem et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2011	Comparação entre stents metálicos
Krokidis et al.	Cardiovasc Intervent Radiol	2011	Intervenção percutânea
Song et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2011	Comparação entre stents metálicos
Hu et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2011	Estudo não é RCT
Zhou et al.	Hepatobiliary Pancreat Dis Int	2012	O estudo não avaliou a comparação entre SEMS e PS na obstrução maligna da via biliar
Khan et al.	Gut	2012	Artigo de revisão
Srinivasan et al.	Gastrointest Endosc Clin N Am	2012	Artigo de revisão
Zhu et al.	J Hepatology	2012	Artigo de revisão
Cheon et al.	Gastrointestinal Endoscopy	2012	Comparação entre stents plásticos
Ho et al.	Korean J Radiology	2012	Artigo de revisão
Choi et al.	Clinical Endoscopy	2012	Estudo não é RCT
Barkay et al.	J Clin Gastroenterology	2013	Comparação entre stents plásticos
Isayama et al.	Dig Endoscopy	2013	Comparação entre stents metálicos
Itoi et al.	Dig Endoscopy	2013	Artigo de revisão
Lee et al.	Dig Endoscopy	2013	Estudo não é RCT
Ung et al.	Scand J Gastroenterology	2013	Comparação entre stents metálicos
Almadi et al.	Clin Gastroenterol Hepatol	2013	Artigo de revisão
Wagh et al.	Diagn Ther Endoscopy	2013	Comparação entre stents plásticos
Wagh et al.	Diagn Ther Endoscopy	2013	Comparação entre stents plásticos

Continua

Conclusão

AUTOR	PERIÓDICO	ANO	RAZÃO PARA EXCLUSÃO
Wang et al.	Acad J of Sec Military Med Univ	2013	Após a tradução foi identificado como não RCT
Hu et al.	Endoscopy	2014	Comparação entre stents metálicos
Walter et al.	Gastroenterology	2014	Mesma casuística de Walter *et al.* 2014 Gastrointestinal Endoscopy
Kawakubo et al.	J HBP Sciences	2015	Estudo não é RCT

Anexo B - Tabela de extração de dados individuais

AUTOR ANO		Davis et al. 1992	Wagner et al. 1993	Knyrim et al. 1993	Prat et al. 1998	Kaassis et al. 2003	Katsinelos et al. 2006	Soderlund et al. 2006
JADAD		3	2	3	1	1	3	1
TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO #		18M	6M	5M	7M	12M	12M	10M
PACIENTES		105	20	62	67	118	47	100
DISFUNÇÃO DE STENT	SEMS	16/49	2/10	6/31	6/34	11/59	7/23	12/49
	PS	30/56	5/10	13/31	24/33	22/59	16/24	28/51
TEMPO DE PATÊNCIA	SEMS	273	ND	ND	4,8M	ND	255 (30-558)	3,6M
	PS	126	ND	ND	3,2M	5,5M	123.5 (90-144)	1,8M
CUSTOS	SEMS	ND	DM 4992,4	DM 4000 (943)	4643 (4207-5079	€ 71278.9/59	€ 30100 (1309)/23	€ 46060/49
	PS	ND	DM 6867,52	DM 6000 (1500)	5547 (4082-7013	€ 71791.5/59	€ 17700 (738)/24	€ 48610/51
REINTERVENÇÕES	SEMS	15/49	0,4 (0,5)	0,8 (0,4)	1,2 (0,4)	6/59	0,7 (1,18)	8/49
	PS	46/56	2,4 (2,6)	1,5 (0,4)	1,7 (1,3)	25/59	1,46 (1,5)	20/51
SOBREVIDA	SEMS	175	ND	ND	4,5M	5,1M	272 (30-873)	5,3M
	PS	147	ND	ND	4,8M	3,3M	207 (90-571)	3,9M
COMPLICAÇÕES	SEMS	6/49	1/10	4/31	ND	4/59	0/23	2/49
	PS	6/56	2/10	10/31	ND	1/59	4/24	2/51

ND - Não Disponível

#Quando não mencionado o tempo de seguimento foi suposto através do tempo de medida dos desfechos

AUTOR ANO		Bernon et al. 2011	Isayama et al. 2011	Sangchan et al. 2012	Moses et al. 2013	Mukai et al. 2013	Wagner et al. 2014
JADAD		1	3	1	1	2	3
TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO #		6M	6M	36M	24M	6M	12M
PACIENTES		22	120	108	85	60	219
DISFUNÇÃO DE STENT	SEMS	2/10	18/60	5/54	10/42	12/30	22/146
	PS	6/12	32/60	9/54	14/43	21/30	31/73
TEMPO DE PATÊNCIA	SEMS	ND	285 (2-536)	103	385,3 (+-52,5)	359	288x75+299x71/75+71
	PS	ND	202 (0-429)	35	153,3 (+-19,8)	112	172
CUSTOS	SEMS	ND	ND	ND	ND	¥ 1,121,080 (774,580-3,753,300)	€ 6.437
	PS	ND	ND	ND	ND	¥ 2,154,190 (365,980-4,422,180)	€ 6.906
REINTERVENÇÕES	SEMS	ND	12/60	ND	ND	12/30	0,24 and 0,25
	PS	ND	33/60	ND	ND	21/30	0,66
SOBREVIDA	SEMS	192	248	126 (42-290)	192,3 (+-23,4)	219,5 (44-1134)	ND
	PS	173	231	49 (21-97)	211,5 (+-28)	188,5 (31-818)	ND
COMPLICAÇÕES	SEMS	ND	11/60	14/54	5/42	1/30	28/146
	PS	ND	4/60	22/54	11/43	1/30	15/73

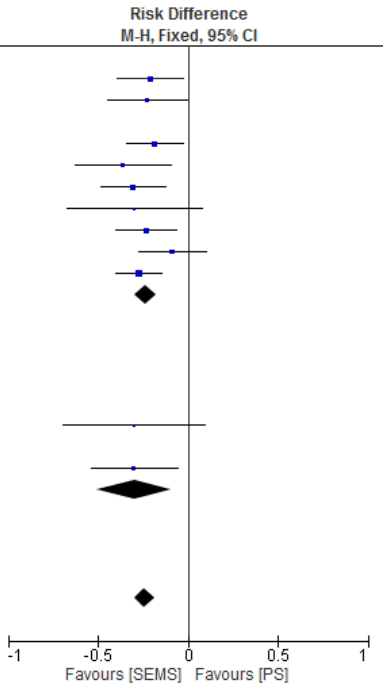
ND - Não Disponível

#Quando não mencionado o tempo de seguimento foi suposto através do tempo de medida dos desfechos

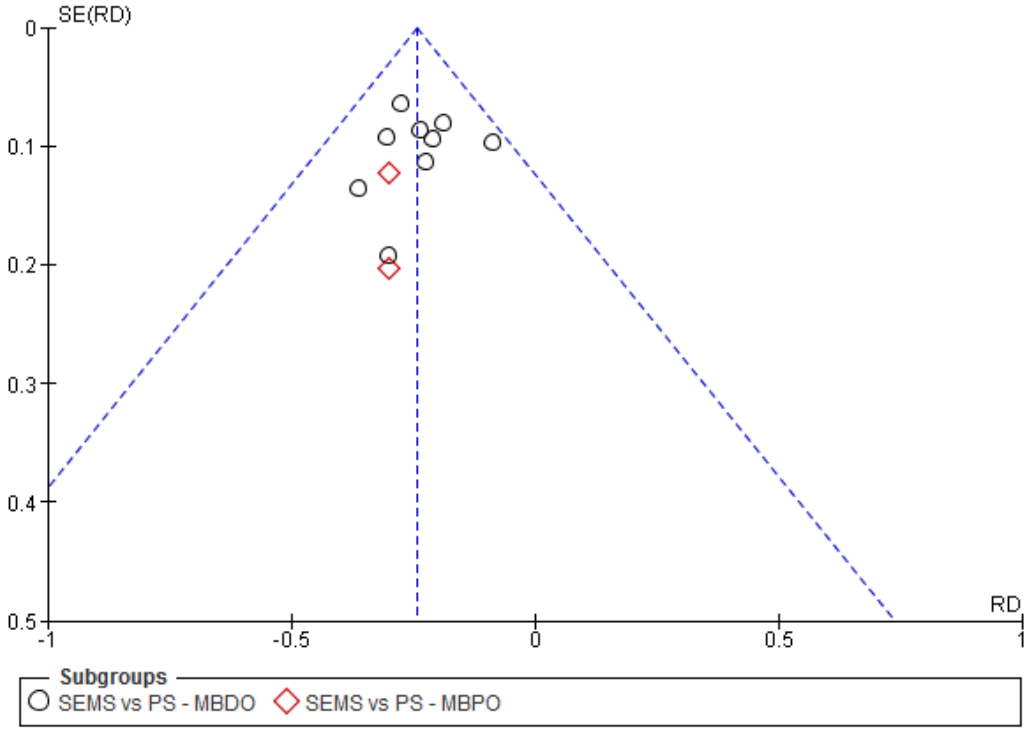
Anexo C - Disfunção de prótese (MBPO/MBDO)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.1.1 SEMS vs PS - MBDO							
Davids 1992	16	49	30	56	11.2%	-0.21 [-0.39, -0.02]	1992
Knyrim 1993	6	31	13	31	6.6%	-0.23 [-0.45, -0.00]	1993
Prat 1998	6	34	24	33	0.0%	-0.55 [-0.75, -0.35]	1998
Kaassis 2003	11	59	22	59	12.6%	-0.19 [-0.34, -0.03]	2003
Soderlund 2006	7	23	16	24	5.0%	-0.36 [-0.63, -0.10]	2006
Katsinelos 2006	12	49	28	51	10.7%	-0.30 [-0.49, -0.12]	2006
Bernon 2011	2	10	6	12	2.3%	-0.30 [-0.68, 0.08]	2011
Isayama 2011	18	60	32	60	12.9%	-0.23 [-0.40, -0.06]	2011
Moses 2013	10	42	14	43	9.1%	-0.09 [-0.28, 0.10]	2013
Walter 2014	22	146	31	73	20.9%	-0.27 [-0.40, -0.15]	2014
Subtotal (95% CI)		**469**		**409**	**91.4%**	**-0.24 [-0.30, -0.17]**	
Total events	104		192				
Heterogeneity: Chi² = 4.66, df = 8 (P = 0.79); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 7.47 (P < 0.00001)							
1.1.2 SEMS vs PS - MBPO							
Wagner 1993	2	10	5	10	2.1%	-0.30 [-0.70, 0.10]	1993
Sangchan 2012	5	54	9	54	0.0%	-0.07 [-0.20, 0.05]	2012
Mukai 2013	12	30	21	30	6.4%	-0.30 [-0.54, -0.06]	2013
Subtotal (95% CI)		**40**		**40**	**8.6%**	**-0.30 [-0.51, -0.09]**	
Total events	14		26				
Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.86 (P = 0.004)							
Total (95% CI)		**509**		**449**	**100.0%**	**-0.24 [-0.30, -0.18]**	
Total events	118		218				
Heterogeneity: Chi² = 5.02, df = 10 (P = 0.89); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 7.98 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.55), I² = 0%							



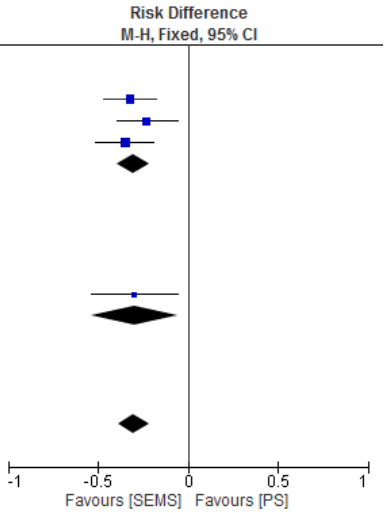
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



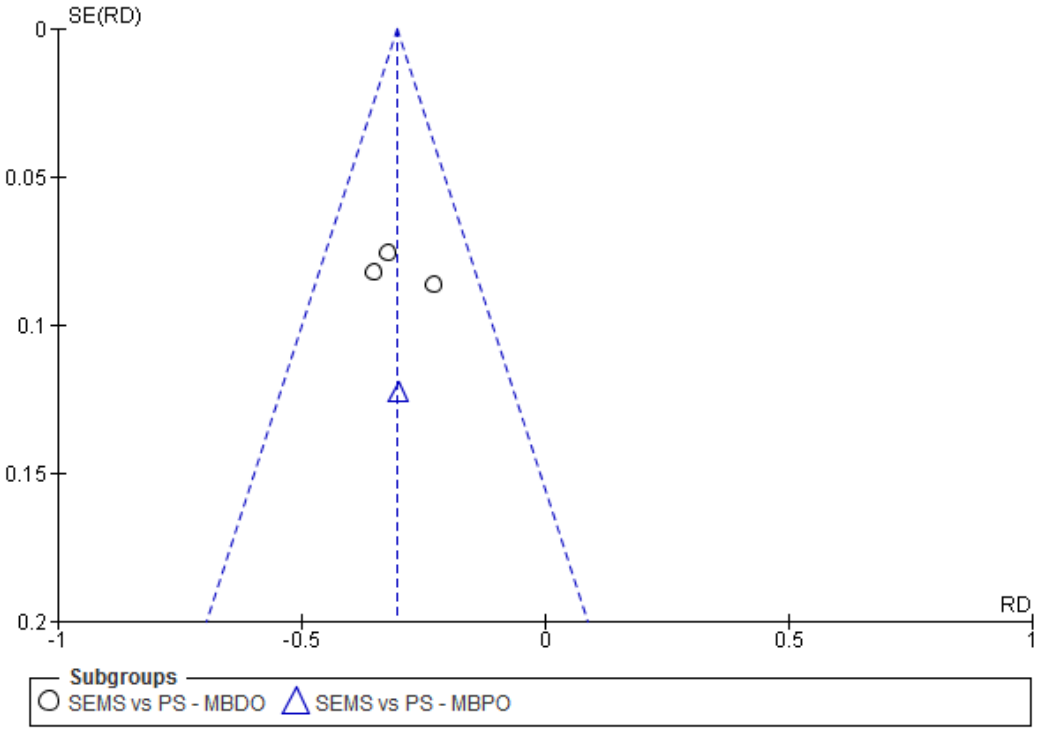
Anexo D - Reintervenções (variáveis categóricas - MBPO/MBDO)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.3.1 SEMS vs PS - MBDO							
Davids 1992	15	49	46	56	0.0%	-0.52 [-0.68, -0.35]	1992
Kaassis 2003	6	59	25	59	29.7%	-0.32 [-0.47, -0.17]	2003
Soderlund 2006	8	49	20	51	25.1%	-0.23 [-0.40, -0.06]	2006
Isayama 2011	12	60	33	60	30.2%	-0.35 [-0.51, -0.19]	2011
Subtotal (95% CI)		**168**		**170**	**84.9%**	**-0.30 [-0.40, -0.21]**	
Total events	26		78				
Heterogeneity: Chi² = 1.12, df = 2 (P = 0.57); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.49 (P < 0.00001)							
1.3.4 SEMS vs PS - MBPO							
Mukai 2013	12	30	21	30	15.1%	-0.30 [-0.54, -0.06]	2013
Subtotal (95% CI)		**30**		**30**	**15.1%**	**-0.30 [-0.54, -0.06]**	
Total events	12		21				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)							
Total (95% CI)		**198**		**200**	**100.0%**	**-0.30 [-0.39, -0.22]**	
Total events	38		99				
Heterogeneity: Chi² = 1.13, df = 3 (P = 0.77); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.92 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.97), I² = 0%							



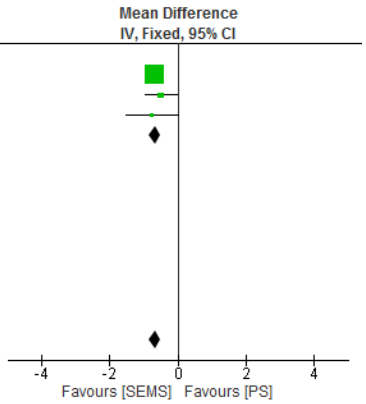
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



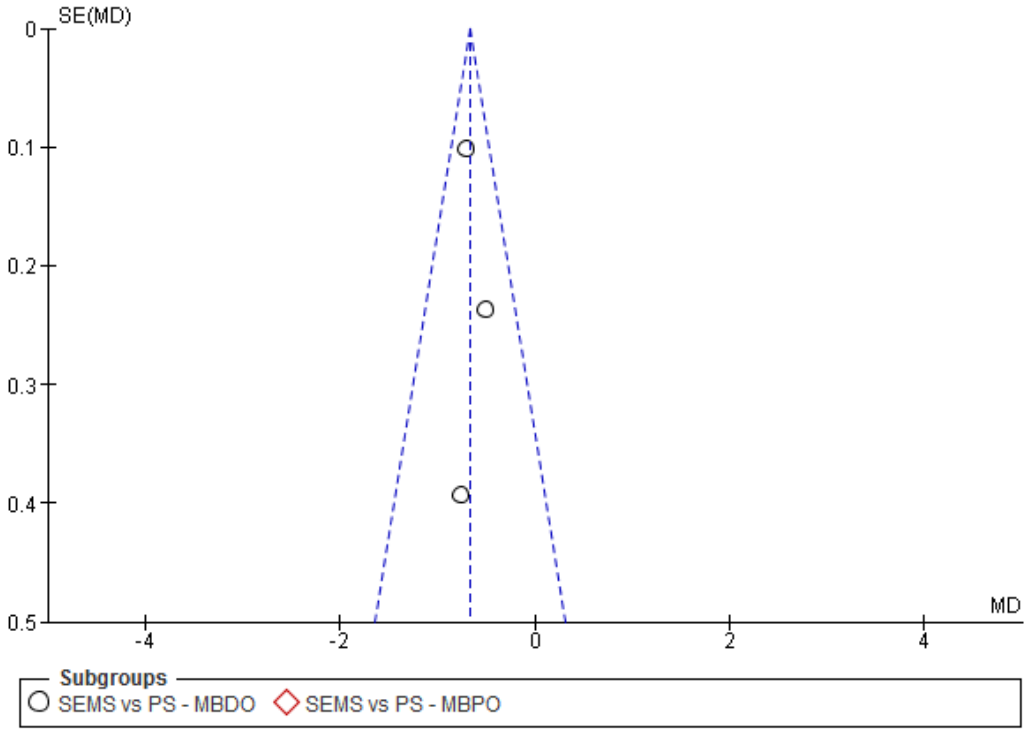
Anexo E - Reintervenções (variáveis contínuas - MBPO/MBDO)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Mean	SEMS SD	SEMS Total	PS Mean	PS SD	PS Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
1.5.1 SEMS vs PS - MBDO									
Knyrim 1993	0.8	0.4	31	1.5	0.4	31	79.9%	-0.70 [-0.90, -0.50]	1993
Prat 1998	1.2	0.4	34	1.7	1.3	33	14.8%	-0.50 [-0.96, -0.04]	1998
Katsinelos 2006	0.7	1.18	23	1.46	1.5	24	5.3%	-0.76 [-1.53, 0.01]	2006
Subtotal (95% CI)			**88**			**88**	**100.0%**	**-0.67 [-0.85, -0.50]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.65, df = 2 (P = 0.72); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.42 (P < 0.00001)									
1.5.2 SEMS vs PS - MBPO									
Wagner 1993	0.4	0.5	10	2.4	2.6	10	0.0%	-2.00 [-3.64, -0.36]	1993
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Not applicable									
Total (95% CI)			**88**			**88**	**100.0%**	**-0.67 [-0.85, -0.50]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.65, df = 2 (P = 0.72); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.42 (P < 0.00001)									
Test for subgroup differences: Not applicable									



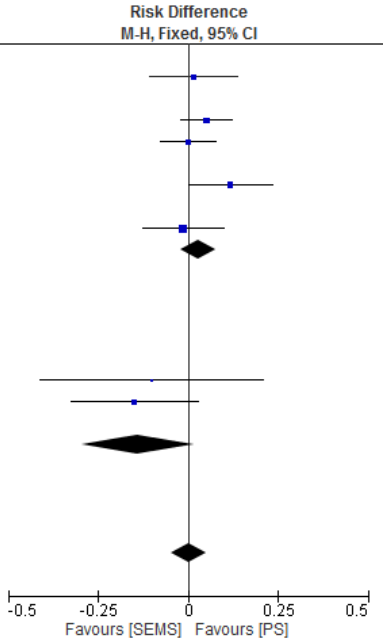
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



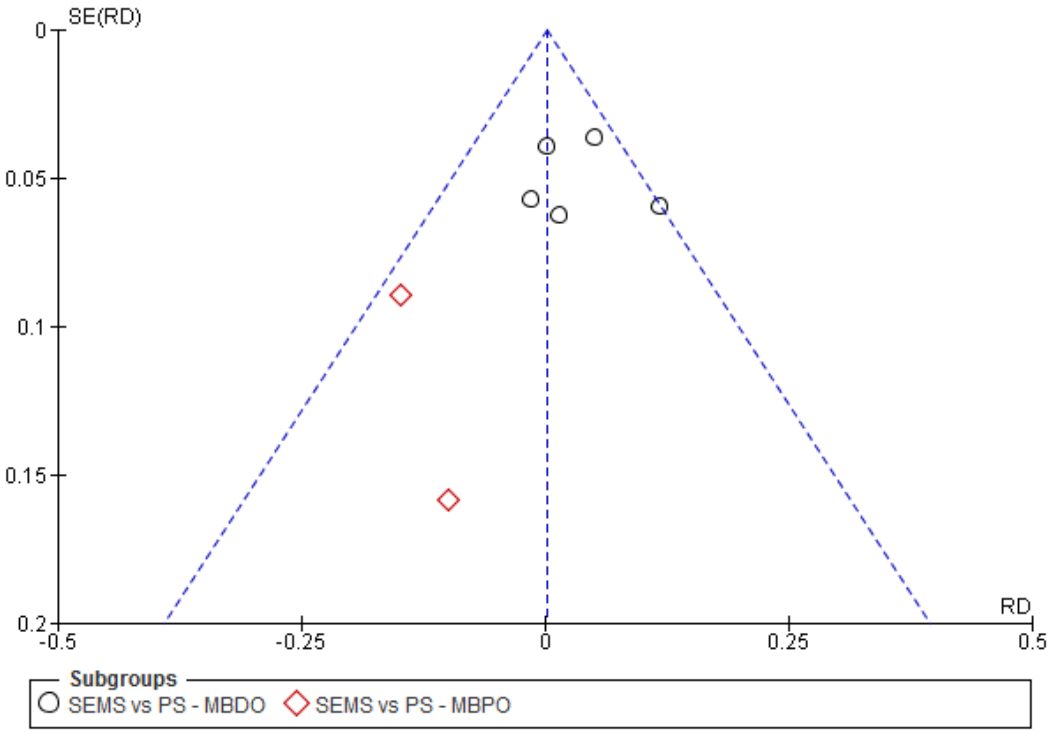
Anexo F - Complicações (MBPO/MBDO)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.7.1 SEMS vs PS - MBDO							
Davids 1992	6	49	6	56	13.7%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Knyrim 1993	4	31	10	31	0.0%	-0.19 [-0.40, 0.01]	1993
Kaassis 2003	4	59	1	59	15.4%	0.05 [-0.02, 0.12]	2003
Soderlund 2006	2	49	2	51	13.1%	0.00 [-0.08, 0.08]	2006
Katsinelos 2006	0	23	4	24	0.0%	-0.17 [-0.33, -0.01]	2006
Isayama 2011	11	60	4	60	15.7%	0.12 [0.00, 0.23]	2011
Moses 2013	5	42	11	43	0.0%	-0.14 [-0.30, 0.03]	2013
Walter 2014	28	146	15	73	25.4%	-0.01 [-0.13, 0.10]	2014
Subtotal (95% CI)		**363**		**299**	**83.3%**	**0.03 [-0.02, 0.08]**	
Total events	51		28				
Heterogeneity: Chi² = 3.61, df = 4 (P = 0.46); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.20 (P = 0.23)							
1.7.2 SEMS vs PS - MBPO							
Wagner 1993	1	10	2	10	2.6%	-0.10 [-0.41, 0.21]	1993
Sangchan 2012	14	54	22	54	14.1%	-0.15 [-0.32, 0.03]	2012
Mukai 2013	1	30	1	30	0.0%	0.00 [-0.09, 0.09]	2013
Subtotal (95% CI)		**64**		**64**	**16.7%**	**-0.14 [-0.30, 0.02]**	
Total events	15		24				
Heterogeneity: Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.79); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.77 (P = 0.08)							
Total (95% CI)		**427**		**363**	**100.0%**	**0.00 [-0.05, 0.05]**	
Total events	66		52				
Heterogeneity: Chi² = 8.88, df = 6 (P = 0.18); I² = 32%							
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)							
Test for subgroup differences: Chi² = 4.19, df = 1 (P = 0.04), I² = 76.1%							



Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



Anexo G - Tabela de custos médios por estudo

	CUSTOS (€)					
	PS			SEMS		
AUTOR	No pts	PS (média)	Total	No pts	SEMS (média)	Total
Walter et al 2014	73	6906	504138	146	6437	939802
Mukai et al 2013	30	17170,19	515105,7	30	8935,68	268070,4
Soderlund et al 2006	51	953,1372549	48610	49	940	46060
Katsinelos et al 2006	24	737,5	17700	23	1308,695652	30100
Kaassis et al 2003	59	1216,805085	71791,5	59	1208,116949	71278,9
Prat et al 1998	33	5547	183051	34	4643	157862
Wagner et al 1993	10	3511,31	35113,1	10	2552,57	25525,7
Knyrim et al 1993	31	3067,75	95100,25	31	2045,17	63400,27
MÉDIA (por paciente)	4728,648071			4193,977147		
SD	5434,740692			2905,677081		

p=0,0985

Anexo H - Sobrevida

Sobrevida média por estudo (MBO)

	SOBREVIDA EM DIAS					
	PS			SEMS		
	nº pts	PS (média)	Total	nº pts	PS (média)	Total
Mukai et al. 2013	30	188,4	5655,0	30	219,5	6585
Moses et al. 2013	43	211,5	9094,5	42	192,3	8076,6
Sangchan et al. 2012	54	49	2646	54	126	6804
Isayama et al. 2011	60	231	13860	60	248	14880
Bernon et al. 2011	12	173	2076	10	192	1920
Soderlund et al. 2006	51	117	5967	49	159	7791
Katsinelos et al. 2006	24	207	4968	23	272	6256
Kaassis et al. 2003	59	99	5841	59	153	9027
Prat et al. 1998	33	144	4752	34	135	4590
Davids et al. 1992	56	147	8232	49	175	8575
MÉDIA (por paciente)	149,5059242			181,7185366		
SD	56,85322233			47,80052998		

p<0,0001

Sobrevida média por estudo (MBPO)

	SOBREVIDA EM DIAS					
	PS			SEMS		
	nº pts	PS (média)	Total	nº pts	PS (média)	Total
Mukai et al. 2013	30	188,4	5655,0	30	219,5	6585
Sangchan et al. 2012	54	49	2646	54	126	6804
MÉDIA (por paciente)	98,82142857			159,3928571		
SD	98,64139598			66,11448404		

p<0,0001

Sobrevida média por estudo (MBDO)

	SOBREVIDA EM DIAS					
	PS			SEMS		
	nº pts	PS (média)	Total	nº pts	PS (média)	Total
Moses et al. 2013	43	211,5	9094,5	42	192,3	8076,6
Mukai et al. 2013	30	188,4	5655,0	30	219,5	6585
Isayama et al. 2011	60	231	13860	60	248	14880
Bernon et al. 2011	12	173	2076	10	192	1920
Soderlund et al. 2006	51	117	5967	49	159	7791
Katsinelos et al. 2006	24	207	4968	23	272	6256
Kaassis et al. 2003	59	99	5841	59	153	9027
Prat et al. 1998	33	144	4752	34	135	4590
Davids et al. 1992	56	147	8232	49	175	8575
MÉDIA (por paciente)	162,102071			187,4711656		
SD	47,44917394			47,31705937		

p<0,0001

Anexo I - Permeabilidade

Tempo de permeabilidade médio por estudo

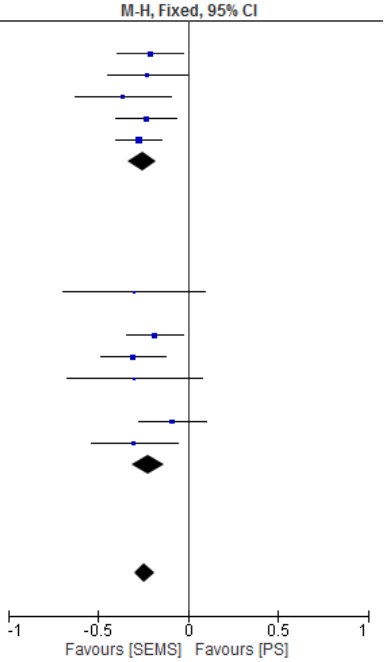
TEMPO PARA DISFUNÇÃO EM DIAS		
AUTOR	PS	SEMS
Walter et al. 2014	172	293,3
Moses et al. 2013	153,3	385,3
Mukai et al. 2013	112	359
Sangchan et al. 201	35	103
Isayama et al. 2011	202	285
Soderlund et al. 200	54	108
Katsinelos et al. 200	123,5	255
Prat et al. 1998	96	144
Davids et al. 1992	126	273
MÉDIA	123,7261792	250,2537988
SD	53,38757918	104,0647031

p<0,0001

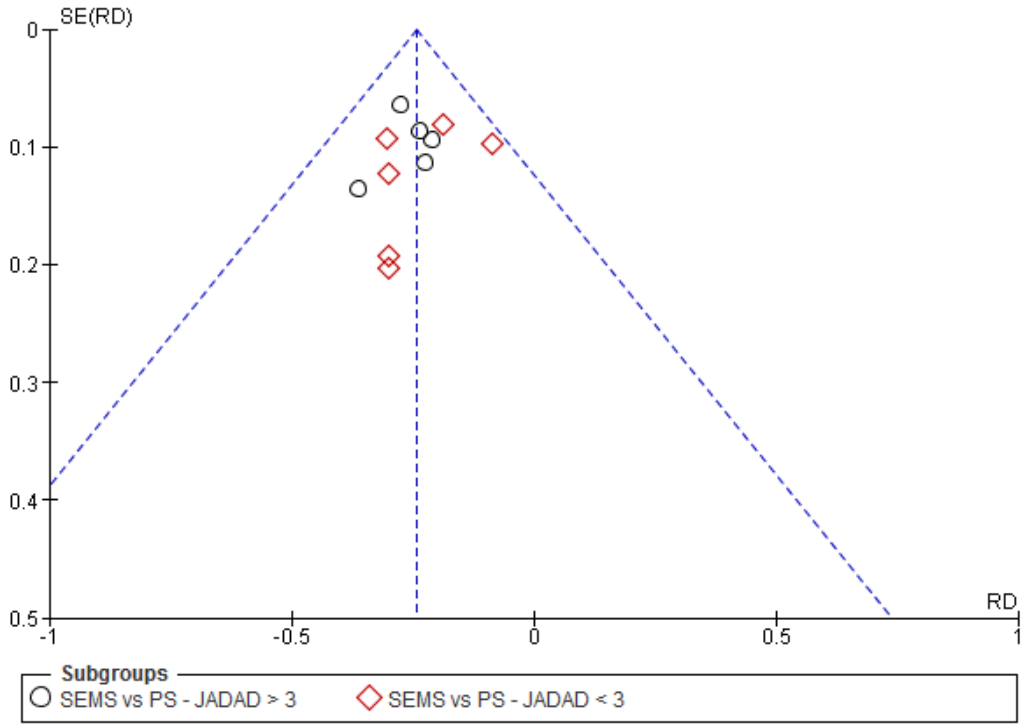
Anexo J - Disfunção de prótese (JADAD < e ≥ 3)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.2.1 SEMS vs PS - JADAD > 3							
Davids 1992	16	49	30	56	11.2%	-0.21 [-0.39, -0.02]	1992
Knyrim 1993	6	31	13	31	6.6%	-0.23 [-0.45, -0.00]	1993
Katsinelos 2006	7	23	16	24	5.0%	-0.36 [-0.63, -0.10]	2006
Isayama 2011	18	60	32	60	12.9%	-0.23 [-0.40, -0.06]	2011
Walter 2014	22	146	31	73	20.9%	-0.27 [-0.40, -0.15]	2014
Subtotal (95% CI)		**309**		**244**	**56.6%**	**-0.25 [-0.33, -0.17]**	
Total events	69		122				
Heterogeneity: Chi² = 1.07, df = 4 (P = 0.90); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.27 (P < 0.00001)							
1.2.2 SEMS vs PS - JADAD < 3							
Wagner 1993	2	10	5	10	2.1%	-0.30 [-0.70, 0.10]	1993
Prat 1998	6	34	24	33	0.0%	-0.55 [-0.75, -0.35]	1998
Kaassis 2003	11	59	22	59	12.6%	-0.19 [-0.34, -0.03]	2003
Soderlund 2006	12	49	28	51	10.7%	-0.30 [-0.49, -0.12]	2006
Bernon 2011	2	10	6	12	2.3%	-0.30 [-0.68, 0.08]	2011
Sangchan 2012	5	54	9	54	0.0%	-0.07 [-0.20, 0.05]	2012
Moses 2013	10	42	14	43	9.1%	-0.09 [-0.28, 0.10]	2013
Mukai 2013	12	30	21	30	6.4%	-0.30 [-0.54, -0.06]	2013
Subtotal (95% CI)		**200**		**205**	**43.4%**	**-0.22 [-0.31, -0.13]**	
Total events	49		96				
Heterogeneity: Chi² = 3.62, df = 5 (P = 0.61); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 4.95 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)		**509**		**449**	**100.0%**	**-0.24 [-0.30, -0.18]**	
Total events	118		218				
Heterogeneity: Chi² = 5.02, df = 10 (P = 0.89); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 7.98 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61), I² = 0%							



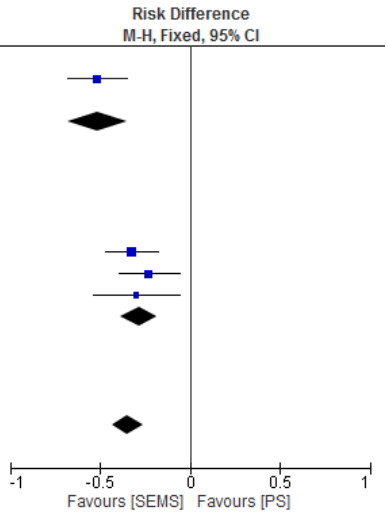
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



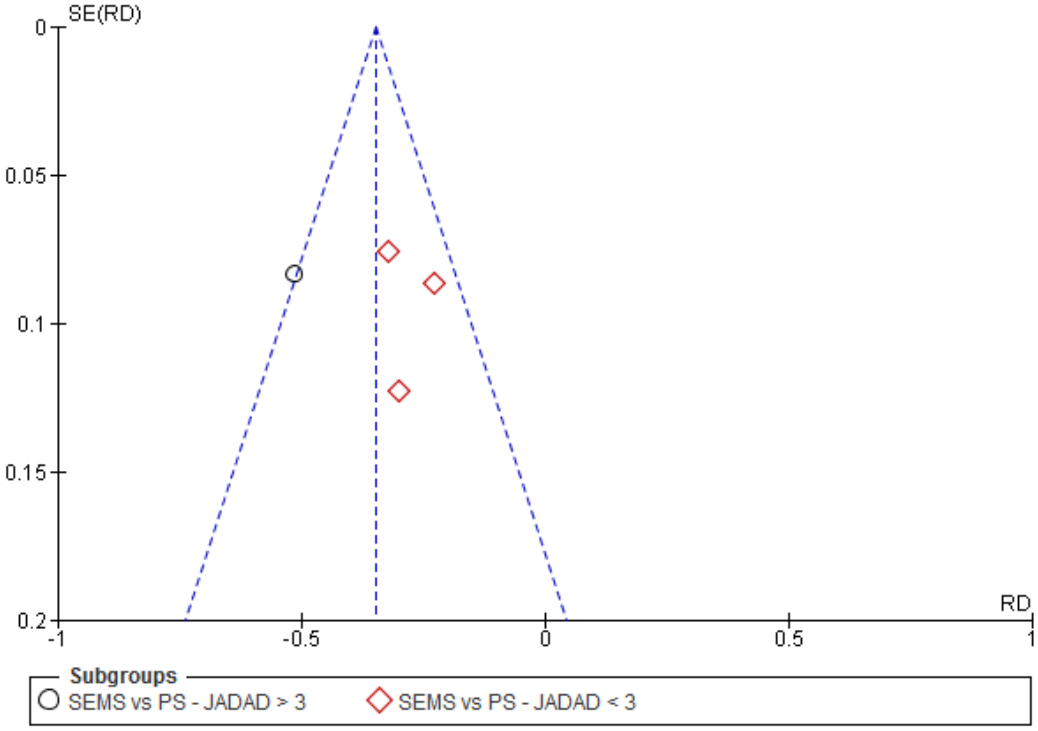
Anexo K - Reintervenções (variáveis categóricas - JADAD < e ≥ 3)

Análise de sensibilidade - *Forest plot* -

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.4.1 SEMS vs PS - JADAD > 3							
Davids 1992	15	49	46	56	27.3%	-0.52 [-0.68, -0.35]	1992
Isayama 2011	12	60	33	60	0.0%	-0.35 [-0.51, -0.19]	2011
Subtotal (95% CI)		**49**		**56**	**27.3%**	**-0.52 [-0.68, -0.35]**	
Total events	15		46				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 6.18 (P < 0.00001)							
1.4.2 SEMS vs PS - JADAD < 3							
Kaassis 2003	6	59	25	59	30.9%	-0.32 [-0.47, -0.17]	2003
Soderlund 2006	8	49	20	51	26.1%	-0.23 [-0.40, -0.06]	2006
Mukai 2013	12	30	21	30	15.7%	-0.30 [-0.54, -0.06]	2013
Subtotal (95% CI)		**138**		**140**	**72.7%**	**-0.28 [-0.39, -0.18]**	
Total events	26		66				
Heterogeneity: Chi² = 0.68, df = 2 (P = 0.71); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 5.47 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)		**187**		**196**	**100.0%**	**-0.35 [-0.43, -0.26]**	
Total events	41		112				
Heterogeneity: Chi² = 6.20, df = 3 (P = 0.10); I² = 52%							
Test for overall effect: Z = 7.88 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi² = 5.56, df = 1 (P = 0.02), I² = 82.0%							



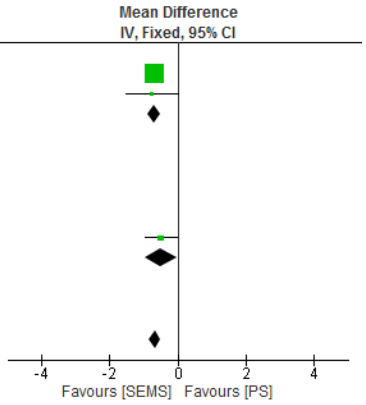
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



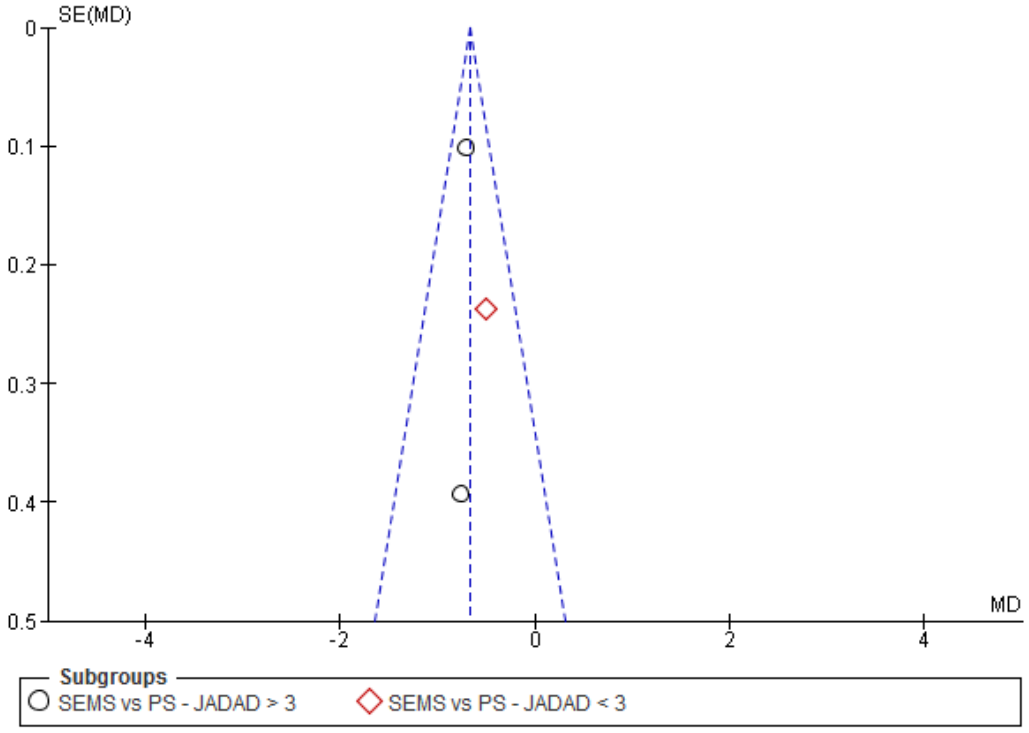
Anexo L - Reintervenções (variáveis contínuas - JADAD < e ≥ 3)

Análise de sensibilidade - *Forest plot* -

Study or Subgroup	SEMS Mean	SEMS SD	SEMS Total	PS Mean	PS SD	PS Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
1.6.1 SEMS vs PS - JADAD > 3									
Knyrim 1993	0.8	0.4	31	1.5	0.4	31	79.9%	-0.70 [-0.90, -0.50]	1993
Katsinelos 2006	0.7	1.18	23	1.46	1.5	24	5.3%	-0.76 [-1.53, 0.01]	2006
Subtotal (95% CI)			**54**			**55**	**85.2%**	**-0.70 [-0.90, -0.51]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.15 (P < 0.00001)									
1.6.2 SEMS vs PS - JADAD < 3									
Wagner 1993	0.4	0.5	10	2.4	2.6	10	0.0%	-2.00 [-3.64, -0.36]	1993
Prat 1998	1.2	0.4	34	1.7	1.3	33	14.8%	-0.50 [-0.96, -0.04]	1998
Subtotal (95% CI)			**34**			**33**	**14.8%**	**-0.50 [-0.96, -0.04]**	
Heterogeneity: Not applicable									
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)									
Total (95% CI)			**88**			**88**	**100.0%**	**-0.67 [-0.85, -0.50]**	
Heterogeneity: Chi² = 0.65, df = 2 (P = 0.72); I² = 0%									
Test for overall effect: Z = 7.42 (P < 0.00001)									
Test for subgroup differences: Chi² = 0.63, df = 1 (P = 0.43), I² = 0%									



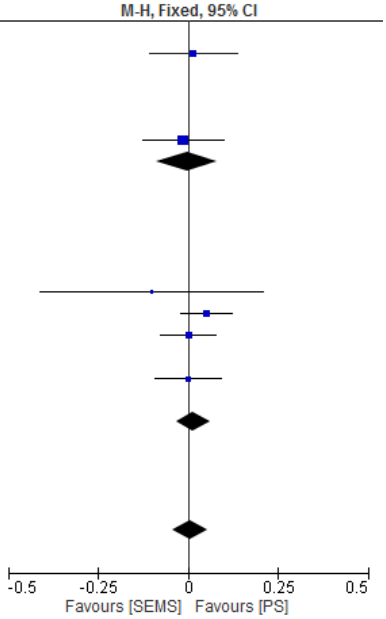
Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



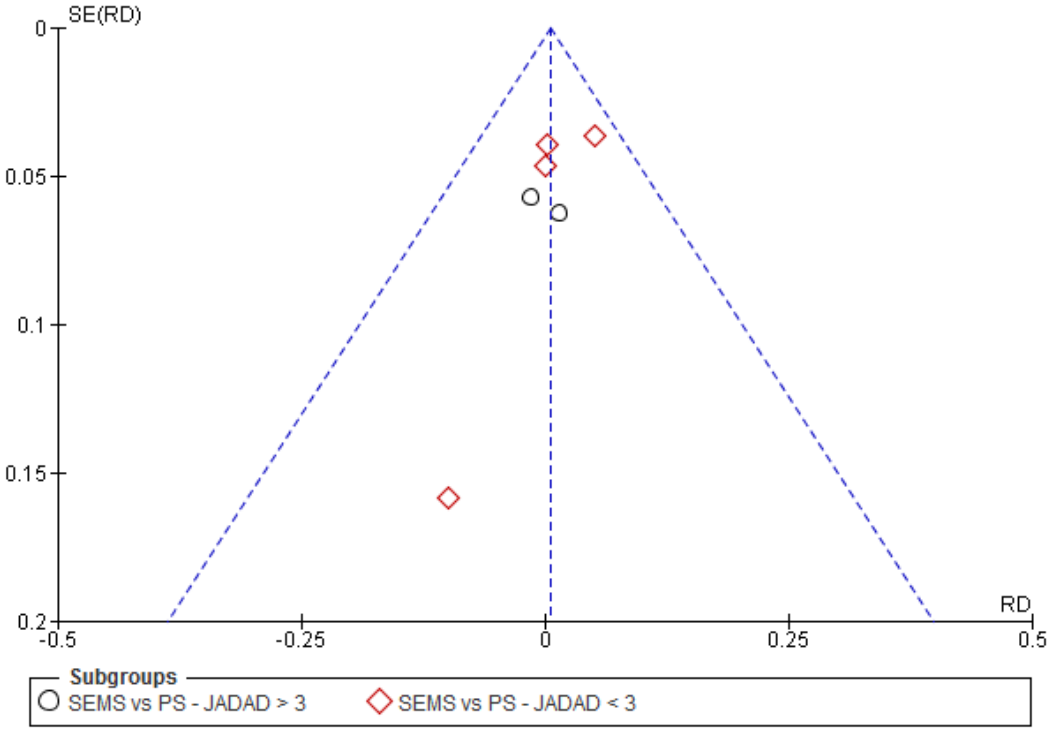
Anexo M - Complicações (JADAD < e ≥ 3)

Análise de sensibilidade - *Forest plot*

Study or Subgroup	SEMS Events	SEMS Total	PS Events	PS Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.8.1 SEMS vs PS - JADAD > 3							
Davids 1992	6	49	6	56	17.5%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Knyrim 1993	4	31	10	31	0.0%	-0.19 [-0.40, 0.01]	1993
Katsinelos 2006	0	23	4	24	0.0%	-0.17 [-0.33, -0.01]	2006
Isayama 2011	11	60	4	60	0.0%	0.12 [0.00, 0.23]	2011
Walter 2014	28	146	15	73	32.6%	-0.01 [-0.13, 0.10]	2014
Subtotal (95% CI)		**195**		**129**	**50.1%**	**-0.00 [-0.09, 0.08]**	
Total events	34		21				
Heterogeneity: Chi² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.93)							
1.8.2 SEMS vs PS - JADAD < 3							
Wagner 1993	1	10	2	10	3.3%	-0.10 [-0.41, 0.21]	1993
Kaassis 2003	4	59	1	59	19.8%	0.05 [-0.02, 0.12]	2003
Soderlund 2006	2	49	2	51	16.7%	0.00 [-0.08, 0.08]	2006
Sangchan 2012	14	54	22	54	0.0%	-0.15 [-0.32, 0.03]	2012
Mukai 2013	1	30	1	30	10.0%	0.00 [-0.09, 0.09]	2013
Moses 2013	5	42	11	43	0.0%	-0.14 [-0.30, 0.03]	2013
Subtotal (95% CI)		**148**		**150**	**49.9%**	**0.01 [-0.03, 0.06]**	
Total events	8		6				
Heterogeneity: Chi² = 1.71, df = 3 (P = 0.63); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)							
Total (95% CI)		**343**		**279**	**100.0%**	**0.01 [-0.04, 0.05]**	
Total events	42		27				
Heterogeneity: Chi² = 2.14, df = 5 (P = 0.83); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.21 (P = 0.83)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72), I² = 0%							



Análise de sensibilidade - *Funnel plot*



Anexo N - Ata de aprovação do projeto

MEDICINA
USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **06.02.15** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto nº **041/15** intitulado **Uso de stent endoscópico em obstrução biliar maligna: revisão sistemática e metanálise.",** apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia, e por não haver nenhum óbice ético, **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Eduardo Guimaraes H. de Moura
Pesquisador(a) Executante : Leonardo Zorrón Cheng Tao Pu

CEP-FMUSP, 06 de fevereiro 2015.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cep.fm@usp.br - 3061-8004

8 REFERÊNCIAS

Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographs, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol*. 2009; 100:598-605.

Amikura K, Kobari M, Matsuno S. The time of occurrence of liver metastasis in carcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1995; 17:139-46.

Bernon M, Shaw J, Krige J, Bornman P. Malignant biliary obstruction: A prospective randomised trial comparing plastic and metal stents for palliation of symptomatic jaundice. *HPB*. 2011; 13:139-45.

Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg*. 1998; 228:385-94.

Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995; 75:171-90.

Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents *versus* polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*. 1992; 340(8834-8835):1488-92.

Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, Vollmer C Jr, Strasberg SM, Schulick RD. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:1736-44.

Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement *versus*. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47:307-14.

Hong WD, Chen XW, Wu WZ, Zhu QH, Chen XR. Metal *versus* plastic stents for malignant biliary obstruction: an update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37:496-500.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 3 jan 2016.

Isayama H, Yasuda I, Ryozawa S, Maguchi H, Igarashi Y, Matsuyama Y, Katanuma A, Hasebe O, Irisawa A, Itoi T, Mukai H, Arisaka Y, Okushima K, Uno K,Kida M, Tamada K. Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer - JM-test: Covered Wallstent *versus* DoubleLayer stent. *Dig Endosc*. 2011; 23(4):310-5.

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; 17:1-12.

Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, Coumaros D, Delcenserie R, Canard JM, Fritsch J, Rey JF, Burtin P. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57:178-82.

Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatopoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surg Endosc*. 2006; 20(10):1587-93.

Katz SC, Ryan K, Ahmed N, Plitas G, Chaudhry UI, Kingham TP, Naheed S, Nguyen C, Somasundar P, Espat NJ, Junghans RP, Dematteo RP. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis. *J Immunol*. 2011; 187:1150-6.

Kawarabayashi N, Seki S, Hatsuse K, Kinoshita M, Takigawa T, Tsujimoto H, Kawabata T, Nakashima H, Shono S, Mochizuki H. Immunosuppression in the livers of mice with obstructive jaundice participates in their susceptibility to bacterial infection and tumour metastasis. *Shock*. 2010; 33:500-6.

Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Takeda T, Miyazaki I. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer*. 1993; 72(7):2118-23.

Kim HS, Kim HY, Zang DY, Oh HS, Jeon JY, Cho JW, Park CK, Kim JH, Kim MJ, Ha HI, Kim JH, Han B, Song H, Kwon JH, Choi DR, Jung JY. Phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with metastatic biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 75(4):711-8.

Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy*. 1993; 25(3): 207-12.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche 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 healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339:b2700.

Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, Monti M, Arnoldi E, Piva L, Ravaioli A, Cruciani G, Labianca R, Amadori D., Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain and Symptom Manage*. 1999; 17:240-7.

Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and prognosis for Patients cith Intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014; 149:565-74.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339:b2535.

Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999; 7: 128-33.

Moses PL, Alnaamani KM, Barkun AN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, Kowalski TE, Martel M, Adam V. Randomized trial in malignant biliary obstruction: plastic *versus* partially covered metal stents. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(46):8638-46.

Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, Kato T, Tomita E, Moriwaki H. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013; 20(2):214-22.

Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, Choury AD, Buffet C. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc*. 1998; 47(1):1-7.

Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43:1190-5.

Roughneen PT, Didlake R, Kumar SC, Kahan BD, Rowlands BJ. Enhancement of heterotopic cardiac allograft survival by experimental biliary ligation. *Transplantation*. 1987; 43: 437-8.

Ryan SD, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014; 371:1039-49.

Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(1):93-9.

Scott EN, Garcea G, Doucas H, Steward WP, Dennison AR, Berry SD. Surgical bypass *versus*. endoscopic stenting for pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB - Oxford*. 2009; 11:18-124.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64:9-29.

Soderlund C, Linder S. Covered metal *versus* plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(7):986-95.

Treglia-Dal Lago M, Jukemura J, Machado MC, da Cunha JE, Barbuto JA. Phagocytosis and production of H2O2 by human peripheral blood mononuclear cells from patients with obstructive jaundice. *Pancreatolog.y* 2006; 6:273-8.

Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprostheses *versus* metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy*. 1993; 25(3):213-8.

Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, Weusten BL, Witteman BJ, Tan G, Brink MA, Nicolai J, Tan AC, Alderliesten J, Venneman NG, Laleman W, Jansen JM, Bodelier A, Wolters FL, van der Waaij LA, Breumelhof R, Peters FT, Scheffer RC, Leenders M, Hirdes MM, Steyerberg EW, Vleggaar FP, Siersema PD. Metal stent placement is cost-effective for palliation of malignant common bile duct obstruction: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2014; 79:5 SUPPL. 1 (AB157-158).

APÊNDICES

Apêndice A - Autorização de uso de imagens

---------- Mensagem encaminhada ----------
De: "Coan, Marina" <Marina.Coan@cookmedical.com>
Data: 26/01/2016 13:25
Assunto: Imagens
Para: "leozorron@gmail.com" <leozorron@gmail.com>
Cc:

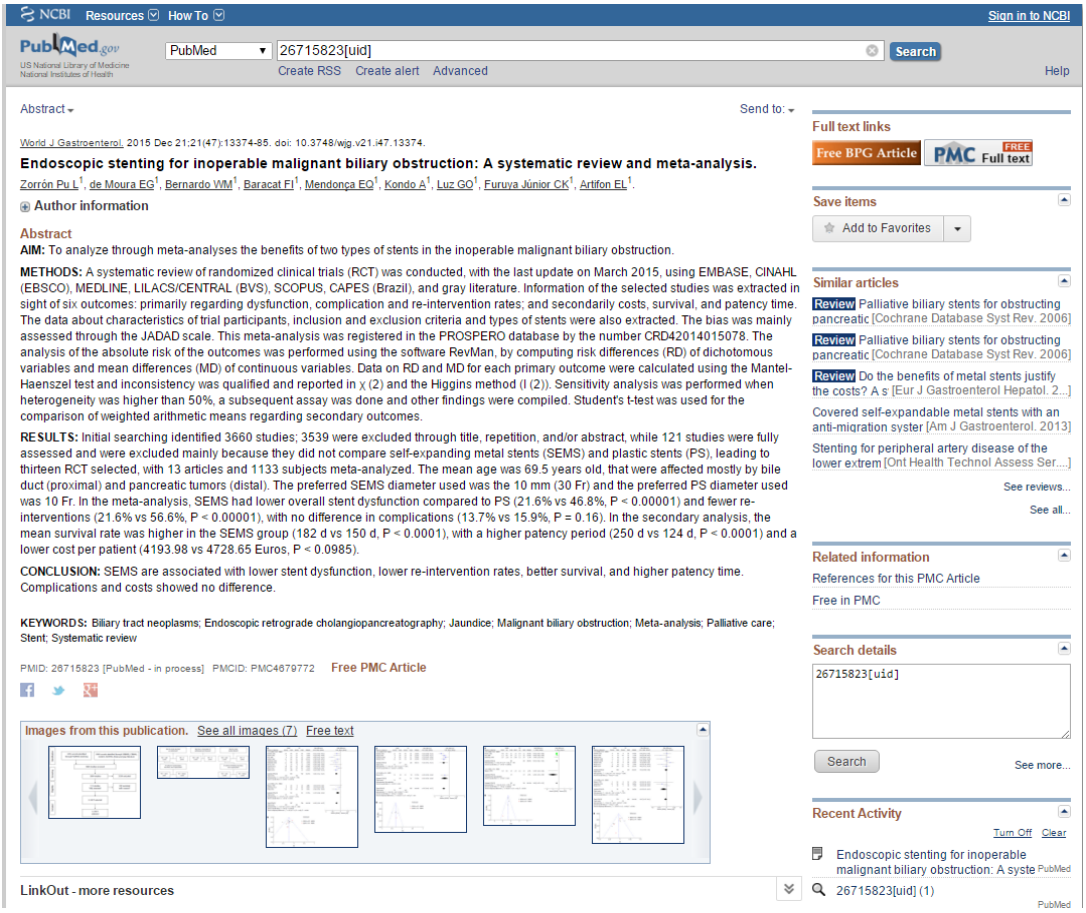
Bom dia Dr,

Estou ciente das utilizações das imagens na sua tese de dissertação.
Peço a gentileza de referenciá-las como imagens da Cook Medical.
Atenciosamente,

Marina Coan

Sent from my iPad

Apêndice B - Publicação



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed 26715823[uid] Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Abstract Send to:

World J Gastroenterol. 2015 Dec 21;21(47):13374-85. doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13374.

Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis.

Zorrón Pu L[1], de Moura EG[1], Bernardo WM[1], Baracat FI[1], Mendonça EQ[1], Kondo A[1], Luz GO[1], Furuya Júnior CK[1], Artifon EL[1].

Author information

Abstract

AIM: To analyze through meta-analyses the benefits of two types of stents in the inoperable malignant biliary obstruction.

METHODS: A systematic review of randomized clinical trials (RCT) was conducted, with the last update on March 2015, using EMBASE, CINAHL (EBSCO), MEDLINE, LILACS/CENTRAL (BVS), SCOPUS, CAPES (Brazil), and gray literature. Information of the selected studies was extracted in sight of six outcomes: primarily regarding dysfunction, complication and re-intervention rates; and secondarily costs, survival, and patency time. The data about characteristics of trial participants, inclusion and exclusion criteria and types of stents were also extracted. The bias was mainly assessed through the JADAD scale. This meta-analysis was registered in the PROSPERO database by the number CRD42014015078. The analysis of the absolute risk of the outcomes was performed using the software RevMan, by computing risk differences (RD) of dichotomous variables and mean differences (MD) of continuous variables. Data on RD and MD for each primary outcome were calculated using the Mantel-Haenszel test and inconsistency was qualified and reported in χ (2) and the Higgins method (I (2)). Sensitivity analysis was performed when heterogeneity was higher than 50%, a subsequent assay was done and other findings were compiled. Student's t-test was used for the comparison of weighted arithmetic means regarding secondary outcomes.

RESULTS: Initial searching identified 3660 studies; 3539 were excluded through title, repetition, and/or abstract, while 121 studies were fully assessed and were excluded mainly because they did not compare self-expanding metal stents (SEMS) and plastic stents (PS), leading to thirteen RCT selected, with 13 articles and 1133 subjects meta-analyzed. The mean age was 69.5 years old, that were affected mostly by bile duct (proximal) and pancreatic tumors (distal). The preferred SEMS diameter used was the 10 mm (30 Fr) and the preferred PS diameter used was 10 Fr. In the meta-analysis, SEMS had lower overall stent dysfunction compared to PS (21.6% vs 46.8%, P < 0.00001) and fewer re-interventions (21.6% vs 56.6%, P < 0.00001), with no difference in complications (13.7% vs 15.9%, P = 0.16). In the secondary analysis, the mean survival rate was higher in the SEMS group (182 d vs 150 d, P < 0.0001), with a higher patency period (250 d vs 124 d, P < 0.0001) and a lower cost per patient (4193.98 vs 4728.65 Euros, P < 0.0985).

CONCLUSION: SEMS are associated with lower stent dysfunction, lower re-intervention rates, better survival, and higher patency time. Complications and costs showed no difference.

KEYWORDS: Biliary tract neoplasms; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Jaundice; Malignant biliary obstruction; Meta-analysis; Palliative care; Stent; Systematic review

PMID: 26715823 [PubMed - in process] PMCID: PMC4679772 Free PMC Article

Images from this publication. See all images (7) Free text

LinkOut - more resources

Full text links

Free BPG Article PMC FREE Full text

Save items

Add to Favorites

Similar articles

Review Palliative biliary stents for obstructing pancreatic [Cochrane Database Syst Rev. 2006]

Review Palliative biliary stents for obstructing pancreatic [Cochrane Database Syst Rev. 2006]

Review Do the benefits of metal stents justify the costs? A s [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2...]

Covered self-expandable metal stents with an anti-migration syster [Am J Gastroenterol. 2013]

Stenting for peripheral artery disease of the lower extrem [Ont Health Technol Assess Ser....]

See reviews...

See all...

Related information

References for this PMC Article

Free in PMC

Search details

26715823[uid]

Search

See more...

Recent Activity

Turn Off Clear

Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A syste PubMed

26715823[uid] (1) PubMed