FELIPE IANKELEVICH BARACAT

Hemostasia endoscópica para o sangramento da úlcera péptica: revisão sistemática e meta-análises

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

Programa em Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

SÃO PAULO
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Baracat, Felipe Iankelevich
Hemostasia endoscópica para o sangramento da úlcera péptica : revisão sistemática e meta-análises / Felipe Iankelevich Baracat. -- São Paulo, 2017.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Hemorragia gastrointestinal 2.Hemostase endoscópica 3.Úlcera péptica hemorrágica 4.Úlcera gástrica 5.Úlcera duodenal 6.Revisão sistemática 7.Metanálise

USP/FM/DBD-079/17

Se todos os nossos infortúnios fossem colocados juntos e, posteriormente, repartidos em partes iguais por cada um de nós, ficaríamos muito felizes se pudéssemos ter apenas, de novo, só os nossos.

Sócrates

À minha querida mãe Eliane (*i. m.*), que me fez acreditar sempre em mim mesmo e no meu potencial, me ensinou a ter um espírito livre e uma mente aberta a qualquer pessoa ou situação da vida e me revelou o significado e a felicidade em tentar constantemente abordar a vida com a máxima intensidade.

À minha amada esposa Clara, que me motiva a sempre ser a melhor versão de mim mesmo, me dá forças e serenidade em momentos de decisões difíceis, me carrega de confiança e energia na busca dos nossos objetivos, me abastece de paz e coragem em situações críticas e me apresenta, todos os dias, a um novo significado da palavra amor.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Ivan Cecconelo, Luiz Augusto de Carneiro D'Albuquerque e Flair Carrilho, que são os pilares deste magnificente e singular Departamento de Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, meu orientador e diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por se manter como uma inesgotável força de ensino, além do apoio e do incentivo constante para a realização desta tese.

Ao Dr. André de Moricz, ao Prof. Dr. Angelo Paulo Ferrari Junior e ao Prof. Dr. André Luis Montagnini, membros da banca de qualificação desta dissertação, pelas grandes contribuições na elaboração final desta tese, além de demonstrarem preocupação genuína com o meu aprendizado e amadurecimento científico.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, por ser um eterno modelo a ser seguido por todos os médicos mais jovens.

Ao Prof. Dr. Wanderlei Marques Bernardo, pela idealização e esforço para a concretização de projetos que fortalecem a base da produção científica nacional.

Ao meu pai Renato Baracat, médico habilidoso e ser humano generoso, meu grande exemplo de superação e dedicação profissional, além de ter me passado tantos valores éticos e morais.

Aos meus irmãos Eduardo, Catarina e Tomas, responsáveis por tantos momentos de alegria, essenciais no meu cotidiano.

Nas pessoas de Lara Baracat e Ana Carolina Nercessian Baracat, agradeço a toda a minha família pelo carinho e suporte incondicional.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP, Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Carlos Kiyoshi Furuya Júnior, Caterina Maria Pia Simioni Pennacchi, Dalton Marques Chaves, Edson Ide, Elisa Ryoka Baba, Eunice Komo Chiba, Everson Luiz de Almeida Artifon, Gustavo de Oliveira Luz, Jeane Martins Melo, Kendi Yamazaki, Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri, Marcelo Magno de Freitas Sousa, Marcos Eduardo Lera dos Santos, Nelson Tomio Miyajima, Róbson Kiyoshi Ishida, Rogério Kuga, Sebastião Alves Dantonio, Sérgio Barbosa Marques, Sérgio Eiji Matuguma, Sérgio Shiguetoshi Ueda, Sônia Nádia Fylyk, Spencer Cheng, Thiago Ferreira de Souza, Tomazo Antônio Prince Franzini e Toshiro Tomishige, professores brilhantes e incomparáveis, certamente uma equipe única e invejável a nível mundial.

Aos meus colegas Dr. André Kondo, Dr. Christiano Makoto Sakai, Dr. Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Dr. Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Dr. Ernesto Quaresma Mendonça, Dr. Fábio Castillo Bustamante, Dr. Gustavo Luís Rodela, Dr. Joel Fernandez de Oliveira, Dr. José Gonçalves Pereira Bravo, Dr. Kengo Toma, Dr. Leonardo Zorrón Tao Pu, Dra. Silvia Alves de Lima e demais residentes, por todo o apoio nesta jornada.

Nas pessoas de Telma Lucia da Silva Miquele e Iracy Aparecida Santana, agradeço a toda a equipe de enfermagem, secretaria e limpeza do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por toda a ajuda fundamental e por tornarem o nosso dia-a-dia muito mais agradável.

À Vilma Libério, secretária da pós-graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia, pela paciência, pela disponibilidade e pela torcida infindável pelo sucesso de todos os alunos.

À Maria Helena Vargas, meu agradecimento pela prontidão, pela agilidade e pelo zelo na estruturação desta dissertação.

Nas pessoas de Dr. José Cesar Assef e Dr. Ruy França de Almeida, agradeço a todo o corpo docente da Faculdade de Ciências Médicas da

Santa Casa de São Paulo pela extraordinária formação médica e ética que me foi proporcionada.

Nas pessoas de Ricardo Jonathan Feldman e Stefano Tincani, agradeço a todos os meus amigos, sempre tão importantes para mim como fontes vitais de energia, confiança e amor.

Nas pessoas de Thiago Queiroz Telles e Augusto Rimoli Esteves, agradeço à BatuSanta, cravada a ferro no meu coração, por ter construído e moldado uma parte essencial da minha personalidade, agregando virtudes imprescindíveis como responsabilidade, respeito, dedicação, paixão e companheirismo.

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 tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVO 11

3 MÉTODOS 13
3.1 Protocolo e Registro 14
3.2 Critérios de Elegibilidade 14
3.3 Fontes de Dados 16
3.4 Busca 16
3.5 Seleção de Estudos 17
3.6 Processo de Coleta de Dados 17
3.7 Análise Individual do Risco de Viés nos Estudos 18
3.8 Métodos Planejados para as Análises 20
3.9 Análise Global do Risco de Viés entre os Estudos 21
3.10 Análises Adicionais 21

4 RESULTADOS 23
4.1 Seleção dos Estudos 24
4.2 Características dos Estudos 25
4.3 Risco de Viés nos Estudos 29
4.4 Resultados Individuais dos Estudos 31
4.5 Síntese dos Resultados, Risco de Viés Entre os Estudos e Análises Adicionais 33
4.5.1 Clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 33
4.5.2 Clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica 39
4.5.3 Clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 41
4.5.4 Clipe metálico *versus* termocoagulação 46
4.5.5 Termocoagulação *Versus* Terapia de Injeção Endoscópica 52
4.5.6 Termocoagulação *versus* Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica 59
4.5.7 Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 62

5 DISCUSSÃO 67
5.1 Limitações 74
5.2 Perspectivas Futuras 75

6 CONCLUSÕES 76

7 ANEXOS 78

8 REFERÊNCIAS 98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	-	Ácido acetilsalicílico
CATmaker	-	*Software* Critically Appraised Topic
Chi^2	-	Método qui-quadrado
CINAHL	-	*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CONSORT	-	*Consolidated Standards of reporting Trials*
DARE	-	*Database of Abstracts of Reviews of Effects*
DR	-	Diferença de risco
HDA	-	Hemorragia digestiva alta
I^2	-	Heterogeneidade de um resultado
IC95%	-	Intervalo de confiança de 95%
LILACS	-	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
NNT	-	Número necessário para o tratamento
NND	-	Número necessário para o dano
PROSPERO	-	*International Prospective Register of Systematic Reviews*
RevMan	-	*Software Review Manager*
RRA	-	Redução do risco absoluto
RRA	-	Aumento do risco absoluto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos, organizados por grupo de comparação 27

Tabela 2 - Análise do risco de viés nos estudos 30

Tabela 3 - Resultados dos desfechos avaliados individualmente nos estudos (expressos como uma proporção do número de eventos sobre o total de pacientes envolvidos) 32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 34

Gráfico 2 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 34

Gráfico 3 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 35

Gráfico 4 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando clipe metálico versus terapia de injeção endoscópica 36

Gráfico 5 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando ressangramento comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 36

Gráfico 6 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 37

Gráfico 7 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 37

Gráfico 8 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 38

Gráfico 9 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 38

Gráfico 10 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica 39

Gráfico 11 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica 40

Gráfico 12 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica 40

Gráfico 13 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica 41

Gráfico 14 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica 41

Gráfico 15 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....42

Gráfico 16 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....43

Gráfico 17 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....43

Gráfico 18 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....44

Gráfico 19 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....44

Gráfico 20 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica..... 45

Gráfico 21 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 45

Gráfico 22 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo o artigo discrepante.....46

Gráfico 23 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....46

Gráfico 24 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação.....48

Gráfico 25 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação 48

Gráfico 26 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação, excluindo o artigo discrepante 49

Gráfico 27 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação.....49

Gráfico 28 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação.....50

Gráfico 29 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação, excluindo os artigos discrepantes 50
Gráfico 30 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação.....51
Gráfico 31 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação 51
Gráfico 32 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica.....53
Gráfico 33 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica 53
Gráfico 34 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo os artigos discrepantes.....54
Gráfico 35 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica.....55
Gráfico 36 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica 55
Gráfico 37 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo Laine e Estrada (2002) 56
Gráfico 38 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica.....56
Gráfico 39 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica 57
Gráfico 40 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo Laine e Estrada (2002) 57
Gráfico 41 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica.....58
Gráfico 42 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica.....58
Gráfico 43 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica.....59
Gráfico 44 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica 60

Gráfico 45 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica.....61

Gráfico 46 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica 61

Gráfico 47 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica 62

Gráfico 48 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica.....62

Gráfico 49 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 63

Gráfico 50 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 64

Gráfico 51 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....64

Gráfico 52 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica 65

Gráfico 53 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica.....66

RESUMO

Baracat FI. *Hemostasia endoscópica para o sangramento da úlcera péptica: revisão sistemática e meta-análises* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Contexto: A hemorragia digestiva alta (HDA) resulta em 200 a 300 mil internações por ano nos Estados Unidos, com uma mortalidade de 2,5% a 10%. A úlcera péptica representa a causa mais comum de HDA, correspondendo por um terço a metade de todos os casos. Apesar das melhorias na compreensão de sua etiologia, a incidência de sangramento da úlcera péptica, sua complicação mais comum, não se alterou nas últimas décadas. A terapia endoscópica para HDA pode reduzir drasticamente o risco de ressangramento ou sangramento contínuo, a necessidade de cirurgia de urgência, o número de unidades de concentrado de hemácias para transfusão, o tempo de internação hospitalar e a mortalidade. O tratamento endoscópico da úlcera hemorrágica já percorreu um longo caminho desde injeções de adrenalina e outras soluções, o uso da termocoagulação, até a aplicação de dispositivos mecânicos, como o clipe metálico e a ligadura elástica. **Objetivo**: Permanece por esclarecer qual é a modalidade endoscópica (ou combinação de modalidades) que apresenta os melhores resultados no tratamento da hemorragia digestiva decorrente da úlcera péptica. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é comparar as diferentes modalidades de tratamento endoscópico da HDA decorrente da úlcera péptica, utilizando ensaios clínicos randomizados. **Fontes de dados**: Os estudos foram identificados através de pesquisa em bases de dados eletrônicas e listas de referência de artigos. As bases de dados pesquisadas foram Medline, Embase, Cochrane, LILACS, Dare e CINAHL. **Critérios de elegibilidade de estudo, participantes e intervenções**: Os estudos selecionados foram os ensaios clínicos randomizados comparando as diferentes modalidades endoscópicas para o tratamento de pacientes com hemorragia digestiva alta causada por úlcera péptica. Os estudos incluídos avaliaram técnicas endoscópicas contemporâneas de hemostasia: terapia de injeção endoscópica (todas as soluções, simples ou múltiplas), termocoagulação (*heater probe*, coagulação com plasma de argônio, coagulação com micro-ondas, eletrocoagulação monopolar, bipolar e multipolar), aplicação de clipes metálicos e tratamento combinado. Os desfechos avaliados foram as taxas de hemostasia inicial, ressangramento, cirurgia de urgência e de mortalidade. **Avaliação de vieses**: Ao nível de cada estudo, os revisores determinaram a adequação da randomização e da alocação; cegamento de pacientes, profissionais de saúde, coletores de dados e avaliadores de resultados; bem como o relato e a extensão das

perdas de seguimento. Também foi avaliado se as técnicas de hemostasia endoscópica foram devidamente descritas e, se os desfechos foram adequadamente definidos em cada estudo. A análise de sensibilidade foi realizada quando a heterogeneidade (I^2) foi superior a 50% e uma nova meta-análise foi calculada excluindo o(s) estudo(s) discrepante(s). Uma análise adicional foi realizada em cada comparação, incluindo apenas os ensaios de qualidade metodológica mais elevada. **Resultados principais**: Um total de 28 ensaios clínicos randomizados (envolvendo 2988 pacientes) foram avaliados nesta revisão, eles foram divididos em sete grupos de comparação de acordo com as modalidades estudadas em cada estudo. A terapia de injeção endoscópica como modalidade única foi inferior à sua combinação com o clipe metálico e com a termocoagulação na avaliação de taxa de ressangramento (diferença dos riscos [DR] = -0,10, intervalo de confiança de 95% [IC95%] = -0,18 a -0,03 e [DR] = -0,08, [IC95%] = -0,14 a -0,02, respectivamente) e na necessidade de cirurgia de urgência ([DR] = -0,11, [IC95%] = -0,18 a -0,04 e [DR] = -0,06, [IC95%] = -0,12 para -0,00, respectivamente). A aplicação de clipes metálicos foi superior à terapia de injeção endoscópica na avaliação da taxa de ressangramento ([DR] = -0,13, [IC95%] = -0,19 para -0,08), e os resultados da comparação entre a aplicação de clipes metálicos como monoterapia e a sua combinação com a terapia de injeção endoscópica não apresentaram diferenças estatísticas. A comparação entre o clipe metálico e a termocoagulação encontrou uma considerável heterogeneidade entre as intervenções utilizadas em cada estudo e nos resultados encontrados das meta-análises. A comparação da termocoagulação com a terapia de injeção endoscópica não evidenciou qualquer diferença estatística entre as modalidades, e a combinação delas é superior à técnica de termocoagulação sozinha ao avaliar a taxa de ressangramento ([DR] = -0,11, [IC95%] = -0,21 para - 0,02). **Conclusões**: A terapia de injeção endoscópica não deve ser empregada isoladamente. A aplicação de clipes metálicos é superior à terapia de injeção endoscópica, e a associação da injeção endoscópica não melhora a eficácia hemostática do uso isolado do clipe metálico. Como modalidade única, uma técnica de termocoagulação tem uma eficácia hemostática semelhante à terapia de injeção endoscópica, e estas modalidades combinadas parecem ser superiores à técnica de termocoagulação sozinha. Portanto, recomendamos a aplicação de clipes metálicos ou o uso combinado de uma terapia de injeção endoscópica com um método de termocoagulação para o tratamento de pacientes com hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

Descritores: Hemorragia digestiva alta. Úlcera péptica. Endoscopia. Hemostasia endoscópica.

ABSTRACT

Baracat FI. *Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Background: Upper Gastrointestinal bleeding (UGIB) results in 200,00 to 300,000 hospital admissions annually in the United States, with a mortality of 2,5% to 10%. Peptic ulcer disease represents the most common cause of UGIB, accounting for a third to a half of all episodes. Despite improvements in the understanding of its etiology, the incidence of bleeding from peptic ulcer disease, the most common complication, has not changed. Endoscopic therapy for active UGIB can dramatically reduce the risk of rebleeding or continued bleeding, the need for surgery, the number of units of packed erythrocytes required for transfusion, the length of hospital stay and mortality. Endoscopic treatment for ulcer bleeding has come a long way from injections of epinephrine and other solutions, the use of thermocoagulation, to the application of mechanical devices such as hemoclips and banding ligator. **Objective**: It remains unclear which is the endoscopic modality (or combination of modalities) that presents the best results in the treatment of peptic ulcer bleeding. Therefore, the objective of this systematic review is to compare the different modalities of endoscopic hemostatic therapy, using randomized clinical trials. **Data sources**: Studies were identified by searching electronic databases and scanning reference lists of articles. The searched databases were Medline, Embase, Cochrane, LILACS, DARE and CINAHL. **Study eligibility criteria, participants and interventions**: The studies selected were the randomized clinical trials comparing different endoscopic modalities for the treatment of patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding caused by peptic ulcer disease. The included trials assessed contemporary endoscopic hemostatic techniques: endoscopic injection therapy (all injectates, single or multiple), thermal coagulation (heater probe, argon plasma and microwave coagulation, monopolar, bipolar and multipolar electrocoagulations), hemoclip placement and combination treatment. The outcomes measured were the rates of initial hemostasis, rebleeding, emergency surgery and overall mortality. **Risk of bias assessment**: At the study level, the reviewers determined the adequacy of randomization and concealment of allocation; blinding of patients, of health care providers, of data collectors, and of outcome assessors; and the correct report and extent of loss to follow-up. It was also evaluated whether the endoscopic hemostatic techniques were properly described and if the outcomes were appropriately defined in each study. A sensitivity analysis was held when the heterogeneity (I^2) was over 50% and a new meta-analysis

was calculated excluding the outlier(s). An additional analysis was made at each comparison, including only the higher methodological quality trials. **Main results**: A total of 28 trials, involving 2988 patients were evaluated in this review, they were divided into seven comparison groups according to the modalities studied in each trial. Injection Therapy as single modality was inferior to its combination with Hemoclip and with Thermal Coagulation Therapy when evaluating rebleeding rate (risk difference [RD] = -0.10, 95% confidence interval [95%CI] = -0.18 to -0.03 and [RD] = -0.08, [95%CI] = -0.14 to -0.02, respectively) and need for emergency surgery ([RD] = -0.11, [95%CI] = -0.18 to -0.04 and [RD] = -0.06, [95%CI] = -0.12 to -0.00, respectively). Hemoclip was superior to Injection Therapy in the evaluation of rebleeding rate ([RD] = -0.13, [95%CI] = -0.19 to -0.08), and the results of the comparison between Hemoclip alone versus its combination with Injection Therapy did not present any statistical differences. The comparison between Hemoclip and Thermal Coagulation encountered a considerable heterogeneity between the trials in the interventions used and in the results found. The comparison of Thermal Coagulation versus Injection Therapy did not evidence any statistical difference between the modalities, and the combination of these is superior to the Thermal Coagulation alone when evaluating rebleeding rate ([RD] = -0.11, [95%CI] = -0.21 to -0.02. **Conclusions**: Injection therapy should not be used as single modality. The application of Hemoclip is superior to injection therapy, and the combined application of an injectate does not improve the hemostatic efficacy of the use of Hemoclip alone. As single modality, a thermal coagulation technique has a similar hemostatic efficacy as injection therapy, and these combined modalities appear to be superior to thermal coagulation technique alone. Therefore, we recommend the application of Hemoclips or the combined use of an Injection Therapy with a Thermal Coagulation method for the treatment of patients presenting with acute peptic ulcer bleeding.

Descriptors: Upper gastrointestinal bleeding. Peptic ulcer. Endoscopy. Endoscopic hemostasis.

1 INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva alta (HDA) refere-se ao sangramento gastrointestinal cuja origem é proximal ao ligamento de Treitz. Ela pode se manifestar por hematêmese, vômitos em “borra de café”, retorno de sangue através de uma sonda nasogástrica, e/ou melena com ou sem comprometimento hemodinâmico (ASGE, 2004). A hematoquezia (sangramento “vermelho vivo” nas fezes) pode ocorrer em pacientes com sangramento volumoso e está relacionada a piores desfechos, incluindo taxa de mortalidade (Wilcox *et al.*, 1997). A HDA resulta em 200 a 300 mil internações por ano nos Estados Unidos, com uma mortalidade de 2,5% a 10% (Yavorski *et al.*, 1995; Laine *et al.*, 2012). A úlcera péptica representa a causa mais comum de HDA, correspondendo de um terço à metade de todos os casos. As causas mais frequentes de úlcera péptica são o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e a infecção pelo *Helicobacter pylori*, ainda que uma variedade de outras situações clínicas possa predispor os pacientes a esta doença (Rockall *et al.*, 1995). Um estudo brasileiro realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo demonstrou uma clara relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a prevalência da úlcera gástrica ou duodenal, além de outros fatores de risco como idade maior que 55 anos e sexo masculino (Marques *et al.*, 2011). Apesar das melhorias na compreensão de sua etiologia, a incidência de

sangramento da úlcera péptica, sua complicação mais comum, não se alterou nas últimas décadas e ocorre em 20% a 30% dos pacientes (Blocksom *et al.*, 2004).

A terapia endoscópica para a HDA pode reduzir drasticamente o risco de ressangramento ou sangramento contínuo, a necessidade de cirurgia de urgência, o número de unidades de concentrado de hemácias para transfusão, o tempo de internação hospitalar e a mortalidade (Gralnek *et al.*, 1998; Cappell e Fiedel, 2008; Kovacs, 2008; Pedroto *et al.*, 2012). Até recentemente, a mortalidade relatada da HDA tinha permanecido inalterada, em torno de 5% a 10%, apesar dos avanços dos tratamentos clínico e endoscópico, provavelmente devido ao aumento do uso do ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroidais, em conjunto com o acréscimo de pacientes com múltiplas comorbidades associadas ao envelhecimento da população em muitos países (Blatchford *et al.*, 1997, Imperiale *et al.*, 2007). O ressangramento é considerado o fator de risco mais importante para a mortalidade e ocorre em 10% a 30% dos pacientes (Simoens e Rurgeerts, 2001, Jairath e Barkun, 2012).

A terapêutica endoscópica para a HDA decorrente da úlcera péptica está indicada para pacientes com sangramento ativo ou que apresentam um vaso visível (ou seja, uma protuberância pigmentada) na base da úlcera (Johnson, 1990). O coágulo aderido identificado em uma úlcera tem sido uma fonte de controvérsias no que diz respeito à necessidade de tratamento endoscópico, mas estudos recentes têm mostrado um benefício na remoção endoscópica do coágulo e tratamento da lesão subjacente em vez do tratamento expectante (Bleau *et al.*, 2002). O objetivo da terapia endoscópica é interromper o

sangramento ativo e prevenir o ressangramento. O tratamento endoscópico da úlcera hemorrágica já percorreu um longo caminho desde injeções de epinefrina e outras soluções, o uso da termocoagulação, até a aplicação de dispositivos mecânicos, como o clipe metálico e a ligadura elástica (Sung, 2006). Recentemente, algumas novas tecnologias surgiram, incluindo os pós hemostáticos endoscópicos (por exemplo, o Hemospray) (Giday *et al.*, 2011; Sung *et al.*, 2011; Smith *et al.*, 2014).

A terapia de injeção endoscópica é universalmente considerada a técnica mais barata e de mais fácil aplicação, uma vez que o posicionamento do endoscópio não é um fator muito crítico e a visualização direta do ponto do sangramento não é essencial (Aabakken, 2008). Esta técnica pode utilizar uma gama de agentes, como a epinefrina, o álcool absoluto, o polidocanol e a etanolamina, ou aplicar simplesmente solução salina ou água destilada. O princípio básico da terapia de injeção endoscópica é criar uma combinação de pressão hidrostática, edema tecidual, vasocontrição e reações inflamatórias e trombóticas na região da úlcera, para levar à hemostasia (Aabakken, 2008). A técnica utiliza um cateter injetor com agulha retrátil, que varia de 22 Gauge a 25 Gauge e mede entre 4 mm e 5 mm.

A epinefrina diluída (geralmente diluída em 1:10000, ou seja, 1 mL da solução milesimal de epinefrina e 9 mL de soro glicosado a 50% ou soro fisiológico) é a solução mais utilizada pois a epinefrina é amplamente disponível, além de possuir um potencial de lesão tecidual muito menor que as outras soluções. O mecanismo de ação deste agente inclui o tamponamento local, associado à promoção de agregação plaquetária e vasoconstrição (Blocksom *et al.*, 2004). A técnica consiste na injeção de

alíquotas de 0,5 mL a 2 mL através de punções nos quatro quadrantes adjacentes ao redor do ponto de sangramento (ativo ou recente) e, em seguida, diretamente no local do sangramento ou vaso sanguíneo (Park *et al.*, 2007; Cappell, 2010). A técnica deve ser bem planejada antes do início da sua realização, afim de que cada punção não dificulte a punção seguinte ao elevar a área puncionada e evitando-se puncionar a borda fibrosa da úlcera, que impõem grande dificuldade à injeção da solução além de provavelmente diminuir sua ação hemostática (Aabakken, 2008). Embora muito incomum, a injeção de epinefrina pode causar efeitos cardiovasculares indesejados, como isquemia miocárdica e arritmias, especialmente em pacientes cardiopatas (Cappell, 2000). Por esse motivo, alguns autores sugerem o uso da solução de epinefrina mais diluída, em concentração de 1:20000, em pacientes com histórico de doença coronariana (Cappell, 2010).

Agentes esclerosantes, como o álcool absoluto (98%), o polidocanol (1%) e a etanolamina (5%) também podem ser utilizados no tratamento da úlcera péptica hemorrágica. São agentes irritantes, que causam intensa reação inflamatória (além de desidratação tecidual, no caso do álcool), gerando necrose e fibrose na região do sangramento, levando à hemostasia por trombose do vaso. A técnica de aplicação é semelhante à da epinefrina, entretanto, são utilizados volumes muito menores, uma vez que esses agentes possuem potencial de causar necrose extensa da parede do órgão e perfuração da víscera (Aabakken, 2008; Cappell, 2010). Assim, são utilizadas alíquotas de 0,1 mL a 0,2 mL da solução esclerosante em cada quadrante ao redor do ponto de sangramento, de forma que o volume total injetado não deve ultrapassar 2 mL, minimizando o risco de necrose transmural.

A modalidade da termocoagulação promove a hemostasia ao gerar intensa energia ao local do sangramento (ativo ou recente), associado ou não ao tamponamento mecânico local, dependendo da técnica utilizada, levando à desnaturação e coagulação de proteínas e à vasoconstrição (Blockson *et al.*, 2004; Aabakken, 2008). As técnicas utilizadas são divididas em três grupos: a eletrocoagulação, que aplica corrente elétrica diretamente ao tecido utilizando o modo de operação monopolar, bipolar ou suas variantes; o *heater probe*, que utiliza o calor sobre o ponto de sangramento; e a coagulação com plasma de argônio, que entrega a energia ao local desejado por meio da ionização do gás de argônio (meio de condução), sem o contato direto do cateter com o tecido (Cappell, 2010).

Para a realização da eletrocoagulação, é necessário um dos diferentes cateteres de eletrocoagulação e o gerador eletrocirúrgico, que geralmente possui os dois medos de operação (monopolar e bipolar) e seus efeitos eletrocirúrgicos (corte, coagulação e suas variantes, conforme cada modelo). O modo monopolar apresenta um polo ativo (responsável pelo efeito hemostático) e um polo dispersivo (a placa que é aplicada à pele do paciente), o que resulta na passagem de corrente elétrica por certa quantidade de massa corpórea do paciente. No modo bipolar, a corrente elétrica circula localmente no tecido desejável, entre os dois polos ativos que estão localizados na ponta do mesmo acessório (cateter bipolar), o que confere maior segurança à técnica ao acarretar em uma menor lesão tecidual indesejada, diminuindo o risco de perfuração da parede da víscera. Uma variação do modo bipolar é o modo de operação multipolar, que é

possível por meio de cateteres que possuem diversos pares bipolares em sua ponta, aumentando a área de aplicação da energia e a eficiência da hemostasia bipolar, principalmente em situações em que o cateter é aplicado de forma oblíqua ou tangente à área de sangramento. A técnica para a realização da eletrocoagulação consiste no contato direto da ponta do cateter ao local do sangramento ou coto vascular, aplicando certa pressão, para promover tamponamento local e coaptação das paredes do vaso, seguida da aplicação de pulsos de corrente elétrica, de pelo menos dois segundos, na forma de coagulação, idealmente de 15 Watts (Laine *et al.*, 2008). Os pulsos devem ser repetidos até a parada do sangramento, ou até a visualização do coto vascular achatado (Al Dhahab *et al.*, 2013).

A técnica de aplicação do *heater probe* é muito semelhante à da eletrocoagulação, uma vez que também utiliza o efeito compressivo no local do sangramento, promovendo a coaptação do vaso sanguíneo, entretanto promove a coagulação por meio do efeito térmico. O cateter do *heater probe* funciona com uma unidade eletrocirúrgica própria, específica para esta função. A ponta do cateter é aplicada sobre o local desejado com certa pressão e quatro a cinco pulsos de 30 Jaules são realizados sequencialmente, sem um período de esfriamento entre eles, de forma que a ponta do cateter transmite energia térmica intensa ao tecido. Assim como na eletrocoagulação, essa sequência é repetida até a parada do sangramento ou visualização do coto vascular achatado (Blocksom *et al.*, 2004; Kovacs e Jensen, 2007). Vale comentar que a ponta do cateter do *heater probe* é teflonada, de modo a prevenir sua aderência ao tecido, o que dificultaria a hemostasia no momento da retirada do cateter do local de sangramento.

A coagulação com plasma de argônio não permite o contato do cateter com o tecido alvo da terapêutica, promovendo um efeito mais superficial. É uma técnica muito utilizada no tratamento hemostático de lesões mais superficiais, como angiectasias, entretanto tem sido utilizada também para o tratamento da úlcera péptica hemorrágica (Yusoff *et al.*, 2002; Karamanolis *et al.*, 2009). O material necessário são os diferentes cateteres de aplicação frontal ou lateral e o tanque de gás argônio acoplado à unidade eletrocirúrgica convencional. Esta técnica apresenta vantagens quanto à segurança do método (pois, seu efeito tem a penetração de apenas 2 mm a 3 mm na parede do órgão), sua distribuição uniforme no tecido desejado e a possibilidade de aplicação tangencial em lesões situadas em locais mais difíceis (Cappell, 2010). A técnica consiste no posicionamento do cateter a uma distância de poucos milímetros do tecido alvo da hemostasia, seguida da aplicação do plasma de argônio, que é gerado a partir da ionozação do gás argônio por uma corrente elétrica monopolar. Deve-se estabelecer o fluxo do argônio entre 1,5 L a 3 L por minuto e utilizar uma potência geralmente entre 30 Watts e 50 Watts (Cappell, 2010; Al Dhahab *et al*., 2013). Durante o procedimento hemostático, o gás argônio se acumula no lúmen; por isso, o endoscopista deve lembrar-se de aspirar periodicamente o ar, para evitar uma grande distensão gasosa do trato gastrointestinal.

A aplicação de clipes metálicos para o tratamento do sangramento decorrente da úlcera péptica se baseia no princípio cirúrgico da oclusão mecânica do vaso sanguíneo (Aabakken, 2008). Tratam-se de clipes de diferentes tamanhos (variando entre 8 mm e 12 mm) compostos de aço

inoxidável que não geram reação inflamatória no local aplicado (Cappell, 2010). Podem ser comercializados individualmente, junto com um aplicador reutilizável, ou em forma de *kits* já montados e descartáveis. A maioria dos modelos atuais possui a função rotativa, facilitando sua aplicação mais precisa, e permite a reabertura do clipe antes do disparo, para o reposicionamento do mesmo num local mais apropriado. A técnica para a aplicação do clipe metálico requer posicionamento adequado e visualização direta do ponto de sangramento. O clipe deve ser aplicado diretamente no local do sangramento ativo ou no vaso visível, tentando-se envolver o máximo de tecido ao redor para otimizar a compressão do vaso (Kovacs e Jensen, 2011; Al Dhahab *et al.*, 2013). A aplicação frontal do clipe metálico é mais favorável do que sua aplicação tangencial, fazendo com que existam locais de sangramento que dificultam a técnica (como a porção proximal da pequena curvatura gástrica ou a parede posterior do bulbo duodenal) (Gralnek *et al.*, 2008). Outra desvantagem técnica desta modalidade ocorre nos sangramentos decorrentes de úlceras crônicas com base fibrosa e endurecida, nas quais o envolvimento do tecido ao redor do ponto de sangramento é dificultado (Aabakken, 2008; Jensen e Machicado, 2009). Por outro lado, a aplicação do clipe metálico possui a característica de não causar lesão tecidual no local da aplicação (o que pode ser muito relevante em úlceras grandes e profundas), além da vantagem teórica de não depender do sistema de coagulação do paciente, ao ocluir diretamente o vaso sanguíneo (Cappell, 2010).

O tratamento da hemorragia digestiva decorrente da úlcera péptica é amplamente estudado, porém a literatura apresenta muitos resultados

conflitantes. A grande variabilidade de condições clínicas e características endoscópicas que estes pacientes apresentam pode justificar os resultados inconsistentes. Considera-se que a terapia endoscópica desta condição é superior ao emprego isolado da farmacoterapia. Esta afirmação é corroborada pela última meta-análise deste assunto (Barkun *et al*., 2009). No entanto, ainda não está claro qual é a modalidade endoscópica (ou combinação de modalidades) que apresenta os melhores resultados em termos de hemostasia.

2 OBJETIVO

Comparar as diferentes modalidades de tratamento endoscópico da HDA decorrente da úlcera péptica, utilizando ensaios clínicos randomizados.

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Liberati *et al.*, 2009). A revisão foi registrada no banco de dados internacional do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)[1] sob o número de protocolo CRD42014015131.

3.2 Critérios de Elegibilidade

a) Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados comparando as diferentes modalidades de terapia endoscópica para o tratamento de pacientes com HDA causada por úlcera péptica. Textos escritos em inglês, português e espanhol foram considerados para esta revisão. Não há restrição de data de publicação.

b) Pacientes: pacientes com sinais de HDA cujo exame endoscópico mostrou uma úlcera gástrica ou duodenal com sangramento ativo (em jato ou em porejamento), com um vaso visível em sua base sem sangramento ativo ou uma úlcera com coágulo aderido.

c) Tipos de intervenção: foram incluídos estudos que avaliaram técnicas endoscópicas contemporâneas de hemostasia (Barkun *et al.*, 2003): terapia de injeção endoscópica (todas as soluções, simples ou combinadas), termocoagulação (*heater probe*, coagulação com plasma de argônio, eletrocoagulação monopolar, bipolar e multipolar), aplicação de clipes metálicos e tratamento combinado. Vale aqui mencionar que os métodos *heater probe*, coagulação com plasma de argônio e eletrocoagulação foram consideradas dentro de uma modalidade denominada termocoagulação, uma vez que remetem ao conceito do efeito térmico entregue ao tecido por diferentes técnicas como previamente descritas. Estudos comparando diferentes métodos da mesma modalidade (por exemplo, *heater probe versus* coagulação com plasma de argônio ou injeção de epinefrina *versus* injeção de álcool) ou variados volumes de injeção de uma solução (por exemplo, 10 mL *versus* 30 mL de injeção de epinefrina) foram excluídos, porque esses são temas de diferentes questões clínicas. Também foram excluídos artigos que compararam uma técnica endoscópica *versus* placebo ou farmacoterapia isolada, uma vez que já é evidente a importância do tratamento endoscópico, que deve ser realizado quando indicado.

d) Desfechos avaliados: os desfechos avaliados foram as taxas de hemostasia inicial, ressangramento, cirurgia de urgência e de mortalidade. Os artigos devem definir adequadamente que a hemostasia inicial e a presença de ressangramento foram endoscopicamente confirmados.

---

[1] PROSPERO - Center for Revews and Dissemination, University of York. “Guidance notes for registering a systematic review with PROSPERO”. Disponível em: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

3.3 Fontes de Dados

Os estudos foram identificados através da pesquisa em bases de dados eletrônicas e em listas de referências de artigos. As bases de dados pesquisadas foram Medline, Embase, Cochrane, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL).

3.4 Busca

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para os bancos de dados Medline e Embase: "((((((((Peptic Ulcer Hemorrhage OR Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding OR (Peptic ulcer AND bleeding)))) AND Endoscopy)) OR (((((Peptic ulcer OR stomach ulcer OR gastric ulcer OR gastroduodenal ulcer OR duodenal ulcer)))) AND (((Hemostasis, Endoscopic OR radiofrequency OR catheter ablation OR epinephrine OR argon plasma OR monopolar OR band ligation OR endoloop OR bipolar OR multipolar OR heater probe OR Electrocoagulation OR thermocoagulation OR Vasoconstrictor Agents OR clip OR Hemoclip OR haemoclip OR Hemospray)))))))".

Com o objetivo de selecionar estudos de alta qualidade, o filtro "AND Random*" foi acrescentado à estratégia de busca mencionada acima na base de dados Medline. Como parte do processo de busca de artigos, as estratégias de busca foram revistas por Baracat FI e Bernardo WM.

Para as bases Cochrane, LILACS, DARE e CINAHL, a estratégia de busca foi simplificada: "Gastrointestinal bleeding AND Endoscopy".

3.5 Seleção de Estudos

A avaliação da elegibilidade e a seleção dos estudos encontrados foi realizada de forma independente e padronizada por dois revisores (Baracat FI e Bernardo WM). As divergências entre os revisores foram resolvidas por discussão e consenso entre eles.

Um fluxograma adaptado do PRISMA (Liberati *et al.*, 2009) foi utilizado para resumir o processo da seleção dos estudos.

3.6 Processo de Coleta de Dados

O método de extração de dados de cada estudo incluído consistiu no preenchimento de formulários de informação. Após a leitura de cada ensaio clínico, foi utilizada uma lista de critérios com base nas recomendações do *Consolidated Standards of reporting Trials* (CONSORT)[2] para relato de um ensaio clínico randomizado. Depois disso, um revisor (Baracat FI) extraiu os dados de cada estudo incluído através de um formulário padronizado (Anexo A), e um segundo revisor (Bernardo WM) verificou os dados extraídos. Discordâncias foram resolvidas por discussão e consenso entre ambos os revisores.

As informações extraídas de cada ensaio incluíram: características dos pacientes e os critérios de inclusão e exclusão; métodos de randomização e alocação dos pacientes; grupos de intervenção e de controle (considerando as diferentes modalidades ou combinação de

[2] Consolidated Standards of reporting Trials – CONSORT. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>.

técnicas de tratamento hemostático endoscópico: terapia de injeção endoscópica, termocoagulação e aplicação de clipes metálicos); desfechos: hemostasia inicial, ressangramento, cirurgia de urgência e as taxas de mortalidade geral; perdas, migrações e diferenças prognósticas entre os grupos.

3.7 Análise Individual do Risco de Viés nos Estudos

Para verificar a qualidade dos ensaios clínicos randomizados elegíveis, dois revisores trabalharam em conjunto nos três primeiros artigos (o que funcionou como exercício de calibração entre os membros da equipe) e, em seguida, de forma independente e avaliaram a adequação da randomização e da alocação dos pacientes; o cegamento de pacientes, profissionais de saúde, coletores de dados e avaliadores de resultados; bem como o relato transparente e a extensão das perdas de seguimento. Esses itens atendem aos critérios aplicados pela escala de Jadad para a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, que foi calculada para cada estudo (Jadad *et al.*, 1996). A pontuação da escala varia de 0 a 5, de acordo com a Figura 1. Um ensaio clínico é considerado como tendo uma alta qualidade metodológica se a sua pontuação for maior ou igual a 3 pontos.

Em cada estudo, também foi avaliado se as técnicas de hemostasia endoscópica foram devidamente descritas (por exemplo, volume, concentração e número de aplicações da injeção de uma solução) ou se elas foram mal relatadas, ou ainda não bem descritas o suficiente para serem reproduzidas.

Além disso, também foi determinado em cada desfecho, se estes foram apropriadamente definidos em cada estudo, especialmente a hemostasia inicial e o ressangramento. Nós não esperamos que os desfechos sejam igualmente definidos em todos os estudos, no entanto, eles devem ser claramente descritos e endoscopicamente confirmados (no caso de hemostasia inicial e ressangramento).

Nós não tivemos a intenção de excluir nenhum artigo desta revisão com base em um maior risco de viés que ele apresenta. No entanto, temos a intenção de produzir uma análise de subgrupo dos ensaios clínicos que apresentarem uma melhor qualidade metodológica.

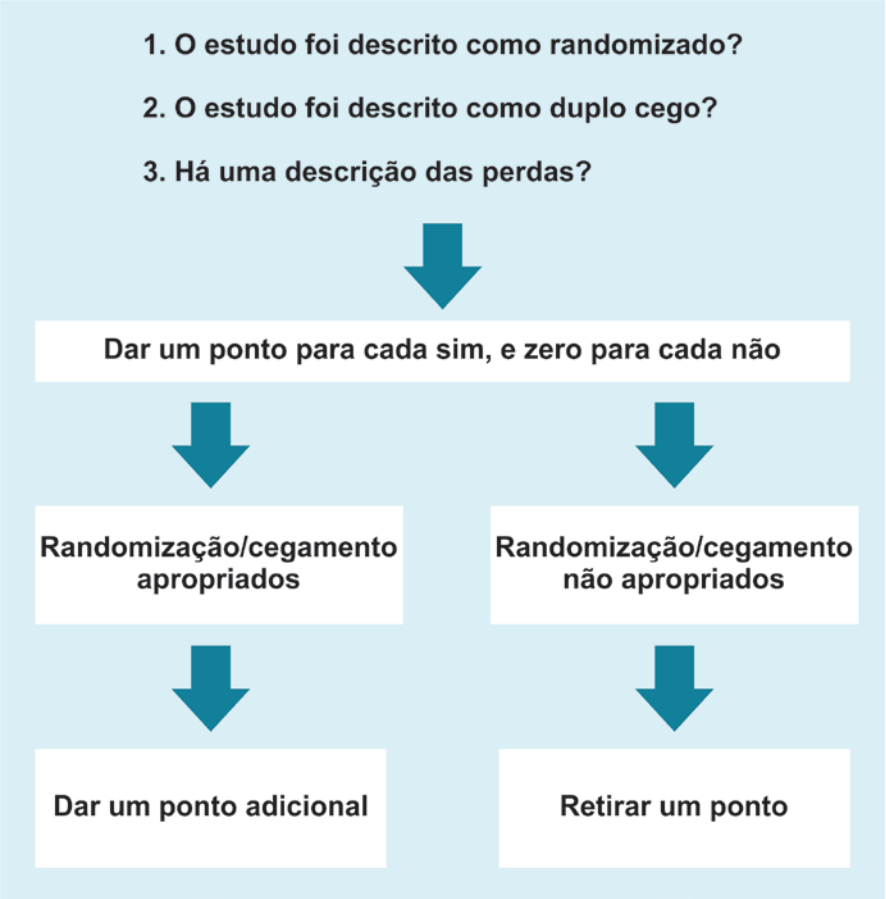


Figura 1 - Explicação abreviada da Escala de Jadad (avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados)

3.8 Métodos Planejados para as Análises

As meta-análises foram realizadas com o emprego de diferenças de risco (DR), utilizando o modelo de efeitos fixos. As análises quantitativas foram realizadas com base na intenção de tratamento. Diferença de risco, redução do risco absoluto (RRA), aumento do risco absoluto (ARA), número necessário para o tratamento (NNT), número necessário para dano (NND) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para cada desfecho foram calculados, utilizando o *software* Critically Appraised Topic (CATmaker)[3].

As meta-análises foram realizadas utilizando o *software* Review Manager (RevMan) 5,3, obtido a partir do site da Cochrane Informatics & Knowledge Management Department[4]. Foram empregadas as diferenças de risco de variáveis dicotômicas, usando o modelo de efeitos fixos para fornecer os gráficos (*forest plot e funnel plot*) para cada comparação. Os dados sobre as diferenças de risco e os intervalos de confiança de 95% para cada desfecho foram calculados utilizando o teste de Mantel-Haenszel e a inconsistência (heterogeneidade) foi calculada pelo método qui-quadrado (Chi^2) e pelo método Higginns. Este último método (designado I^2) representa a percentagem da variação total de um efeito estimado pelos estudos que é devido à heterogeneidade em vez da probabilidade verdadeira (Higgins *et al.*, 2003).

---

[3] Center for Evidence-Based Medicine, Headington, Oxford. Critically Appraised Topics (CAT). Disponível em: <http://www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators/>.

[4] (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaborations, 2014.

3.9 Análise Global do Risco de Viés entre os Estudos

Foi analisada a possibilidade de viés de publicação (que pode resultar da não publicação de pequenos estudos com resultados negativos ou de dados que faltam em um dos estudos incluídos) avaliando a assimetria e o desvio padrão dos gráficos em funil (*funnel plot*) dos ensaios clínicos. No caso de a heterogeneidade dos resultados de uma meta-análise (I^2) for superior a 50%, foi (foram) excluído(s) o(s) estudo(s) localizado(s) fora do funil (discrepantes), e, em seguida, realizou-se uma nova meta-análise, sem o(s) respectivo(s) estudo(s). Reconheceu-se que outros fatores podem produzir assimetria nos gráficos em funil, levando a uma alta heterogeneidade (heterogeneidade verdadeira), tais como as diferenças na qualidade metodológica dos estudos, as diferenças na população estudada (expressa pelos critérios de inclusão/exclusão) ou mesmo as diferentes técnicas estudadas sob a mesma modalidade endoscópica (por exemplo, *heater probe* e coagulação com plasma de argônio são estudados sob a termocoagulação). Estes fatores serão identificados, apontados e discutidos ao longo desta revisão.

3.10 Análises Adicionais

Como mencionado anteriormente, uma análise de sensibilidade será realizada quando a heterogeneidade de um resultado (I^2) for superior a 50% e uma nova meta-análise será calculada excluindo o(s) estudo(s) discrepantes(s). Se não conseguirmos detectar um estudo discrepante, heterogeneidade verdadeira será presumida e discutida.

Considerou-se que o agrupamento de diferentes ensaios clínicos que se apresentam com qualidades metodológicas discrepantes pode trazer um risco de viés para o resultado. Portanto, foi realizada uma análise adicional em cada comparação, incluindo apenas os ensaios clínicos de qualidade metodológica mais elevada, e este resultado será confrontado com o previamente calculado, a fim de avaliar o impacto dos estudos de menor qualidade metodológica nos resultados.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

Nove mil setecentos e trinta e oito estudos foram triados e avaliados para elegibilidade após a leitura do título e do resumo. Nove mil seiscentos e trinta e quatro artigos foram descartados porque eram duplicados ou porque, após a leitura do título e do resumo, claramente o artigo não cumpriria os critérios de elegibilidade. Um total de 127 estudos foi meticulosamente avaliado para elegibilidade, dos quais 99 foram excluídos pois apresentavam alguma das seguintes características: revisões e diretrizes; estudos que avaliavam outras causas de HDA; ensaios clínicos que comparavam diferentes técnicas da mesma modalidade terapêutica, ou que utilizavam placebo ou métodos não-contemporâneos de terapia endoscópica. Portanto, 28 estudos foram incluídos na análise qualitativa e 27 estudos foram incluídos na análise quantitativa. Um ensaio clínico foi excluído da meta-análise (Gevers *et al*., 2002), pois avaliou diferentes desfechos que não puderam ser adaptados aos desfechos analisados nesta revisão. A Figura 2 mostra um fluxograma adaptado do PRISMA, sugerido por Liberati *et al.* (2009), que ilustra o processo de seleção dos estudos.

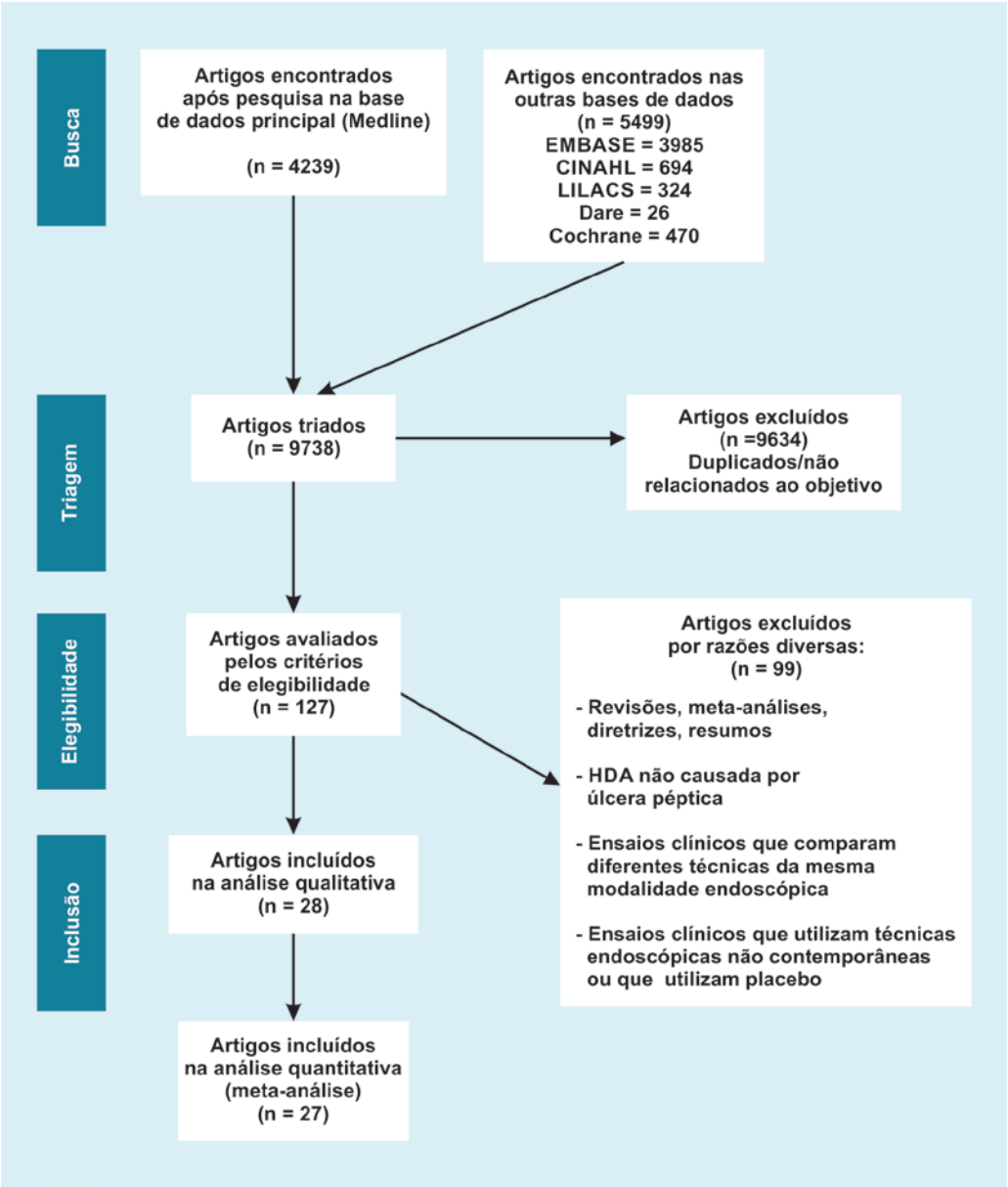


Figura 2 - Fluxograma da seleção dos estudos [adaptado de Liberati *et al.* (2009)

4.2 Características dos Estudos

a) Métodos: Todos os 28 estudos selecionados para a revisão foram ensaios clínicos randomizados publicados em inglês.

b) Pacientes: Um total de 2.988 pacientes foram envolvidos nesta revisão. Apesar de todos os pacientes se apresentarem com HDA causada por úlcera péptica, os critérios de exclusão foram distintos entre os ensaios

clínicos. Alguns estudos foram muito amplos e não apresentavam quaisquer critérios clínicos de exclusão (exceto pela não aceitação do paciente em participar do estudo), e, por outro lado, alguns artigos excluíam pacientes gestantes ou com uma neoplasia em estado avançado, ou os que apresentavam alguma coagulopatia ou recebiam terapia anticoagulante. Em relação aos critérios de inclusão, a maioria dos estudos apenas especificou que o sangramento deveria ser originado de uma úlcera péptica; no entanto, alguns ensaios clínicos estudaram apenas pacientes que apresentavam sangramento ativo da úlcera.

c) Intervenções: Cada ensaio clínico foi colocado sob um grupo de comparação específico (por exemplo, terapia de injeção endoscópica *versus* clipe metálico), de acordo com as técnicas endoscópicas que foram empregadas pelo autor. O mesmo artigo pôde ser colocado em mais de um grupo de comparação, se apresentasse três grupos de paciente no estudo (por exemplo, terapia de injeção endoscópica x termocoagulação x técnica combinada). Neste caso, cada comparação foi analisada separadamente. Após a adequada organização dos ensaios clínicos, foram obtidos sete grupos de comparação, que serão apresentados nas Tabelas 1 e 3.

d) Desfechos: A maioria dos ensaios clínicos avaliaram, no mínimo, os mesmos desfechos que pretendemos avaliar (hemostasia inicial, ressangramento, cirurgia de urgência e mortalidade). No entanto, alguns poucos estudos expressaram seus resultados em outros desfechos. Felizmente, a maioria destes diferentes desfechos pode ser adaptado para os desfechos avaliados nesta revisão. Como anteriormente mencionado,

apenas um artigo não pôde entrar nas análises quantitativas. Um único estudo (Lin *et al.*, 1988) avaliou somente as taxas de hemostasia inicial e ressangramento, mas decidimos mantê-lo nas análises quantitativas.

Um resumo das características dos ensaios clínicos incluídos é mostrado na Tabela 1, organizado por grupo de comparação específico.

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos, organizados por grupo de comparação

Autor, ano	País	n	Comparação	Seguimento
Clipe metálico x Terapia de injeção endoscópica				
Ljubicic *et al.* (2012)	Croácia	150	Clipe metálico x Epinefrina (em pequeno e em grande volume)	30 dias
Ljubicic *et al.* (2004)	Croácia	61	Clipe metálico x Epinefrina e polidocanol	não relatado
Shimoda *et al.* (2003)	Japão	126	Clipe metálico x Álcool x Combinação	30 dias
Chou *et al.* (2003)	Taiwan	79	Clipe metálico x Água destilada	8 semanas
Gevers *et al.* (2002)	Bélgica	101	Clipe metálico x Epinefrina e polidocanol x Combinação	4 semanas
Chung *et al.* (1999)	Coreia do Sul	124	Clipe metálico x Epinefrina x Combinação	7 dias
Clipe metálico x Clipe metálico e Terapia de injeção endoscópica				
Grgov *et al.* (2013)	Sérvia	70	Clipe metálico x clipe metálico e epinefrina	8 semanas
Shimoda *et al.* (2003)	Japão	126	Clipe metálico x Álcool x Combinação	30 dias
Gevers *et al.* (2002)	Bélgica	101	Clipe metálico x Epinefrina e polidocanol x Combinação	4 semanas
Chung *et al.* (1999)	Coreia do Sul	124	Clipe metálico x Epinefrina x Combinação	7 dias
Clipe metálico e Terapia de injeção endoscópica x Terapia de injeção endoscópica				
Lo *et al.* (2006)	Taiwan	105	Clipe metálico e epinefrina x Epinefrina	8 semanas
Shimoda *et al.* (2003)	Japão	126	Clipe metálico x Álcool x Combinação	30 dias
Gevers *et al.* (2002)	Bélgica	101	Clipe metálico x Epinefrina e polidocanol x Combinação	4 semanas
Chung *et al.* (1999)	Coreia do Sul	124	Clipe metálico x Epinefrina x Combinação	7 dias

Continua

Conclusão

Clipe metálico x Termocoagulação				
Arima *et al.* (2010)	Japão	96	Clipe metálico x Eletrocoagulação Monopolar (modo "Soft")	30 dias
Taghavi *et al.* (2009)	Irã	172	Clipe metálico e epinefrina x Coagulação com plasma de argônio e epinefrina	4 semanas
Lin *et al.* (2003)	Taiwan	93	Clipe metálico x *Heater probe* e epinefrina	14 dias
Lin *et al.* (2002)	Taiwan	80	Clipe metálico x *Heater probe*	14 dias
Cipolletta *et al.* (2001)	Itália	113	Clipe metálico x *Heater probe*	30 dias
Termocoagulação x Terapia de injeção endoscópica				
Skok *et al.* (2004)	Eslovênia	100	Coagulação com plasma de argônio x Epinefrina e polidocanol	12 meses
Laine e Estrada (2002)	EUA	100	Eletrocoagulação bipolar x Solução salina	não relatado
Lin *et al.* (1999)	Taiwan	96	Eletrocoagulação bipolar x Epinefrina X Combinação	14 dias
Gralnek *et al.* (1997)	EUA	31	*Heater probe* x Epinefrina e álcool x Tratamento clínico-cirúrgico	30 dias
Llach *et al.* (1996)	Espanha	104	*Heater probe* x Epinefrina e polidocanol	não relatado
Choudari *et al.* (1992)	Escócia	120	Heater probe x Epinefrina e etanolamina	30 dias
Panés *et al.* (1991)	Espanha	127	Coagulação com micro-ondas x Epinefrina e polidocanol	não relatado
Waring *et al.* (1991)	EUA	60	Eletrocoagulação multipolar x Álcool	não relatado
Chung *et al.* (1991)	China	132	*Heater probe* x Epinefrina	4 semanas
Sollano *et al.* (1991)	Filipinas	83	*Heater probe* x Epinefrina x Epinefrina e polidocanol	não relatado
Laine (1990)	EUA	60	Eletrocoagulação multipolar x Álcool	até a alta
Lin *et al.* (1990)	China	137	*Heater probe* x Ácool x Controle	não relatado
Lin *et al.* (1988)	China	78	*Heater probe* x Álcool	2 meses
Termocoagulação x Termocoagulação e Terapia de injeção endoscópica				
Bianco *et al.* (2004)	Itália	114	Eletrocoagulação bipolar x Eletrocoagulação bipolar e epinefrina	30 dias
Lin *et al.* (1999)	Taiwan	96	Eletrocoagulação bipolar x Epinefrina X Combinação	14 dias
Termocoagulação e Terapia de injeção endoscópica x Terapia de injeção endoscópica				
Lin *et al.* (1999)	Taiwan	96	Eletrocoagulação bipolar x Epinefrina X Combinação	14 dias
Chung *et al.* (1997)	China	276	*Heater probe* e epinefrina x Epinefrina	4 semanas

4.3 Risco de Viés nos Estudos

Como mencionado anteriormente, a análise individual do risco de viés nos estudos foi realizada pela aplicação da escala de Jadad e avaliando se as técnicas de hemostasia endoscópica e as definições dos desfechos foram devidamente descritas por cada autor.

Apesar de alguns estudos relatarem o cegamento dos pacientes, nenhum ensaio clínico foi duplo cego (conforme já é esperado para este tipo de intervenção), e isso é considerado como uma fonte de viés. Portanto, a pontuação máxima dos artigos foi de três pontos, a qual foi alcançada por quase dois terços dos ensaios clínicos. Apenas um estudo (Lin *et al.,* 1990) não pontuou na categoria "Perdas", porque praticamente um terço dos pacientes no grupo da terapia de injeção endoscópica foi retirado do estudo pois não foi possível a hemostasia inicial, o que trouxe um grande prejuízo na avaliação por intenção de tratamento dos outros desfechos. Nove artigos não explicaram ou não executaram um método adequado de randomização, e perderam um ponto nesta categoria.

A maioria dos estudos relata as técnicas de hemostasia endoscópica e as definições dos desfechos avaliados de uma maneira apropriada.

Os dados a respeito do risco de viés de cada estudo estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise do risco de viés nos estudos

Autor, ano	JADAD				Definições	Descrição dos procedimentos
	Randomização	Perdas	Cegamento	Total		
Grgov *et al.* (2013)	1	1	0	2	+	+
Ljubicic *et al.* (2012)	2	1	0	3	+	+
Arima *et al.* (2010)	2	1	0	3	+	+
Taghavi *et al.* (2009)	2	1	0	3	+	+
Lo *et al.* (2006)	2	1	0	3	+	+
Bianco *et al.* (2004)	2	1	0	3	+	+
Ljubicic *et al.* (2004)	0	1	0	1	+	+
Skok *et al.* (2004)	0	1	0	1	-	+
Chou *et al.* (2003)	2	1	0	3	+	+
Shimoda *et al.* (2003)	2	1	0	3	+	+
Lin *et al.* (2003)	2	1	0	3	+	+
Gevers *et al.* (2002)	1	1	0	2	+	+
Lin *et al.* (2002)	2	1	0	3	+	+
Cipolletta *et al.* (2001)	2	1	0	3	+	+
Laine e Estrada (2002)	2	1	0	3	+	+
Chung *et al.* (1999)	0	1	0	1	+	+
Lin *et al.* (1999)	2	1	0	3	+	+
Chung *et al.* (1997)	2	1	0	3	+	+
Gralnek *et al.* (1997)	0	1	0	1	+	+
Llach *et al.* (1996)	2	1	0	3	+	+
Choudari *et al.* (1992)	0	1	0	1	+	+
Chung *et al.* (1991)	2	1	0	3	+	+
Panés *et al.* (1991)	2	1	0	3	+	+
Sollano *et al.* (1991)	1	1	0	2	-	-
Waring *et al.* (1991)	2	1	0	3	-	+
Laine (1990)	2	1	0	3	+	+
Lin *et al.* (1990)	2	0	0	2	+	+
Lin *et al.* (1988)	1	1	0	2	+	+

O sinal "-" significa que o artigo não conseguiu dar uma adequada descrição das definições dos desfechos ou das técnicas endoscópicas; um sinal "+" foi dado (na célula correspondente) para os ensaios clínicos que relataram as técnicas hemostáticas e as definições dos desfechos de uma maneira satisfatória.

4.4 Resultados Individuais dos Estudos

Os resultados por intenção de tratamento de cada desfecho avaliado pelos estudos estão expressos na Tabela 3 como uma razão do número de eventos sobre a quantidade total de pacientes envolvidos.

Além das taxas de eventos, foi também calculada a RRA/ARA, com respectivo IC95% e o NNT/NND; em outras palavras, o número de pacientes que devem ser tratados para encontrarmos um benefício ou dano, individualmente para cada estudo, utilizando o CATmaker. No entanto, acreditamos que mostrar todos esses números seria confuso, considerando a expressiva quantidade de estudos e as diferentes comparações incluídas nesta revisão sistemática. Estas medidas serão graficamente expressas juntamente com as meta-análises no tópico a seguir.

Como já foi mencionado anteriormente, um artigo (Gevers *et al.*, 2002) não contemplou os desfechos avaliados nesta revisão; por conseguinte, os resultados não são apresentados na tabela abaixo, mas eles serão incluídos na discussão dos resultados na seção adequada. Além disso, um ensaio clínico (Lin *et al.*, 1988) não avaliou a taxa de cirurgia de urgência ou taxa de mortalidade.

Tabela 3 - Resultados dos desfechos avaliados individualmente nos estudos (expressos como uma proporção do número de eventos sobre o total de pacientes envolvidos)

Autor, ano	Hemostasia inicial		Ressangramento		Cirurgia de urgência		Mortalidade	
	nei/n	nec/n	nei/n	nec/n	nei/n	nec/n	nei/n	nec/n
Clipe metálico (I) x Terapia de injeção endoscópica (C)								
Ljubicic *et al.* (2012)	50/50	100/100	2/50	23/100	2/50	10/100	4/50	3/100
Ljubicic *et al.* (2004)	30/31	29/30	2/31	4/30	1/31	1/30	1/31	0/30
Shimoda *et al.* (2003)	42/42	42/42	4/42	6/42	0/42	0/42	3/42	1/42
Chou *et al.* (2003)	39/39	39/40	4/39	12/40	2/39	5/40	1/39	2/40
Chung *et al.* (1999)	40/41	39/41	1/41	6/41	2/41	6/41	1/41	1/41
Clipe metálico (I) x Clipe metálico e Terapia de injeção endoscópica (C)								
Grgov *et al.* (2013)	32/34	35/36	3/34	2/36	1/34	1/36	2/34	1/36
Shimoda *et al.* (2003)	42/42	42/42	4/42	3/42	0/42	0/42	3/42	1/42
Chung *et al.* (1999)	40/41	41/42	1/41	4/42	2/41	1/42	1/41	1/42
Clipe metálico e Terapia de injeção endoscópica (I) x Terapia de injeção endoscópica (C)								
Lo *et al.* (2006)	51/52	49/53	2/52	11/53	0/52	5/53	1/52	0/53
Shimoda *et al.* (2003)	42/42	42/42	3/42	6/42	0/42	0/42	1/42	1/42
Chung *et al.* (1999)	41/42	39/41	4/42	6/41	1/42	6/41	1/42	1/41
Clipe metálico (I) x Termocoagulação (C)								
Arima *et al.* (2010)	38/48	41/48	5/48	1/48	0/48	0/48	0/48	1/48
Taghavi *et al.* (2009)	82/83	86/89	4/83	10/89	0/83	2/89	1/83	2/89
Lin *et al.* (2003)	39/46	47/47	4/46	3/47	0/46	2/47	2/46	1/47
Lin *et al.* (2002)	34/40	40/40	3/40	2/40	2/40	1/40	2/40	1/40
Cipolletta *et al.* (2001)	50/56	49/57	1/56	12/57	2/56	4/57	2/56	2/57
Termocoagulação (I) x Terapia de injeção endoscópica (C)								
Skok *et al.* (2004)	50/50	50/50	7/50	9/50	3/50	4/50	4/50	5/50
Laine e Estrada (2002)	51/52	44/48	6/52	14/48	1/52	2/48	1/52	3/48
Lin *et al.* (1999)	30/32	31/32	9/32	11/32	2/32	5/32	1/32	3/32
Gralnek *et al.* (1997)	9/9	9/10	1/9	3/10	0/9	1/10	0/9	0/10
Llach *et al.* (1996)	53/53	51/51	12/53	5/51	2/53	2/51	1/53	1/51
Choudari *et al.* (1992)	57/60	58/60	9/60	8/60	7/60	7/60	3/60	2/60
Panés *et al.* (1991)	63/65	60/62	15/65	11/62	6/65	3/62	7/65	2/62
Waring *et al.* (1991)	27/29	30/31	7/29	7/31	6/29	2/31	4/29	2/31
Chung *et al.* (1991)	53/64	65/68	4/64	6/68	14/64	14/68	4/64	2/68
Sollano *et al.* (1991)	22/22	61/61	2/22	4/61	1/22	1/61	0/22	1/61
Laine (1990)	31/31	27/29	2/31	1/29	6/31	7/29	3/31	3/29
Lin *et al.* (1990)	44/45	31/46	8/45	2/46	3/45	2/46	1/45	0/46
Lin *et al.* (1988)	42/42	29/36	5/42	6/36	-	-	-	-
Termocoagulação (I) x Termocoagulação e Terapia de injeção endoscópica (C)								
Bianco *et al.* (2004)	50/56	58/58	8/56	5/58	4/56	1/58	3/56	1/58
Lin *et al.* (1999)	30/32	30/32	9/32	2/32	2/32	1/32	1/32	1/32
Termocoagulação e Terapia de injeção endoscópica (I) x Terapia de injeção endoscópica (C)								
Lin *et al.* (1999)	30/32	31/32	2/32	11/32	1/32	5/32	1/32	3/32
Chung *et al.* (1997)	135/136	131/134	9/136	13/134	8/136	14/134	8/136	7/134

I: Grupo intervenção; C: Grupo controle; nei: número de eventos no grupo intervenção; nec: número de eventos no grupo controle; n: total dos pacientes participantes em cada grupo

4.5 Síntese dos Resultados, Risco de Viés Entre os Estudos e Análises Adicionais

Os dados expressos pela diferença de risco e os intervalos de confiança de cada estudo estão graficamente exibidos, juntamente com os resultados das meta-análises, incluindo as respectivas medidas de heterogeneidade, nas figuras a seguir. Os gráficos estão organizados em cada grupo de comparação, de acordo com a sequência apresentada nas tabelas anteriores. Foi produzido um gráfico *forest plot* com o respectivo gráfico em funil (*funnel plot*) para cada desfecho, e um gráfico *forest plot* adicional excluindo artigos discrepantes, se necessário. Conforme já foi mencionado anteriormente, também foram realizadas meta-análises adicionais contendo apenas o subgrupo de ensaios clínicos que apresentavam maior qualidade metodológica; entretanto, devido à grande quantidade de gráficos, apenas os mais relevantes serão exibidos neste tópico, os demais gráficos estão dispostos no Anexo B. No Anexo C estão os gráficos em funil relacionados às análises com baixa heterogeneidade, o que torna estes gráficos menos pertinentes.

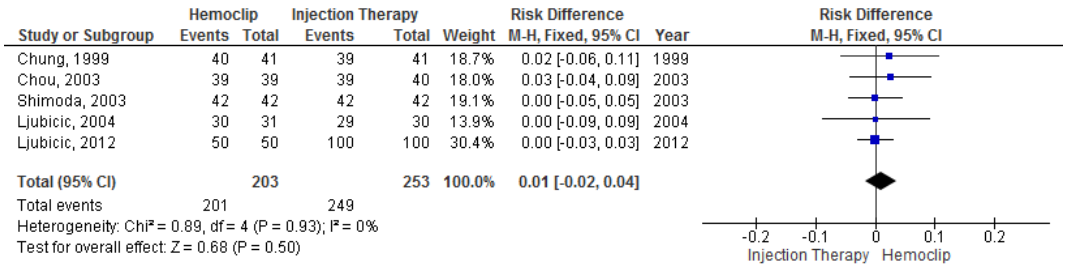
4.5.1 Clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

Este grupo de comparação contém cinco ensaios clínicos, dos quais três estudos (Shimoda *et al.*, 2003, Chou *et al.*, 2003 e Ljubicic *et al.*, 2012) podem ser qualificados num subgrupo de maior qualidade metodológica.

Hemostasia inicial

Os Gráficos 1 e 2 mostram que não houve diferença entre o clipe metálico e a terapia de injeção endoscópica para atingir a hemostasia inicial (DR = 0,01, intervalo de confiança de 95% [IC95%] = -0,02 a 0,04), com a $I^2 = 0$.

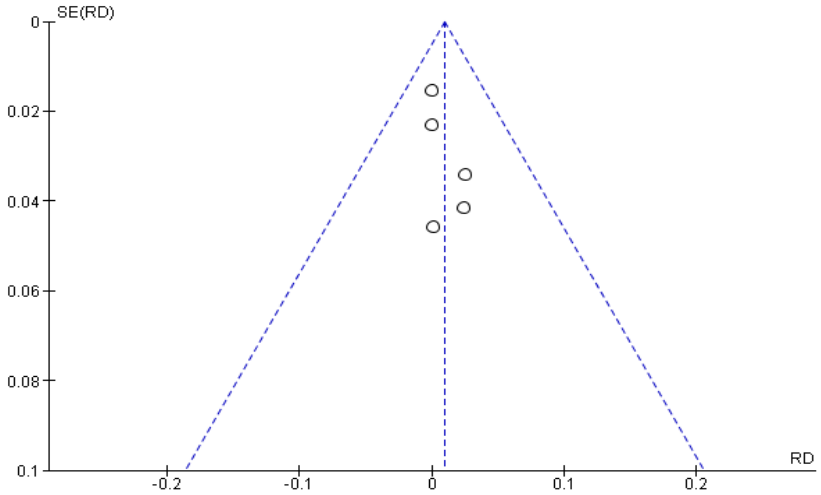
Gráfico 1 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica



Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chung, 1999	40	41	39	41	18.7%	0.02 [-0.06, 0.11]	1999
Chou, 2003	39	39	39	40	18.0%	0.03 [-0.04, 0.09]	2003
Shimoda, 2003	42	42	42	42	19.1%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Ljubicic, 2004	30	31	29	30	13.9%	0.00 [-0.09, 0.09]	2004
Ljubicic, 2012	50	50	100	100	30.4%	0.00 [-0.03, 0.03]	2012
Total (95% CI)		**203**		**253**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.04]**	
Total events	201		249				

Heterogeneity: Chi² = 0.89, df = 4 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)

Gráfico 2 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica



Ressangramento

O resultado da meta-análise com todos os ensaios clínicos e o resultado da que inclui apenas os de maior qualidade metodológica são semelhantes, ambos favorecendo a utilização do clipe metálico resultando em um NNT de 7 e 6 e valor P <0,00001 e 0,0001, respectivamente (DR = -0,13 e -0,15, IC95% = -0,19 a -0,08 e -0,23 a -0,08, respectivamente), como visto nos Gráficos 3 e 4. Após a exclusão dos dois ensaios clínicos com qualidade metodológica mais baixa, a heterogeneidade se elevou de 1% a 34%, um valor aceitável com os três estudos remanescentes localizados dentro do funil (Gráfico 5). A ascensão da heterogeneidade pode ser explicada pelo fato de que cada um dos três autores utilizou soluções diferentes na técnica de injeção endoscópica [Ljubicic *et al.* (2012) usaram epinefrina, Shimoda *et al.* (2003) aplicaram álcool e Chou *et al.* (2003), água destilada].

Gráfico 3 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

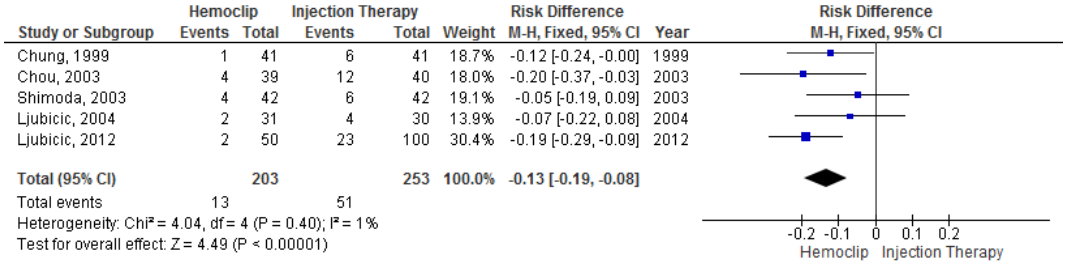


Gráfico 4 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando clipe metálico versus terapia de injeção endoscópica

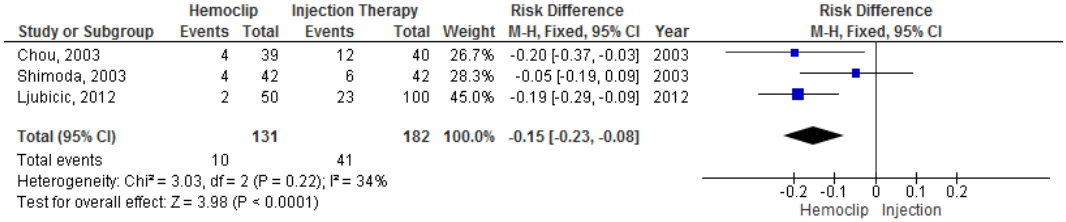
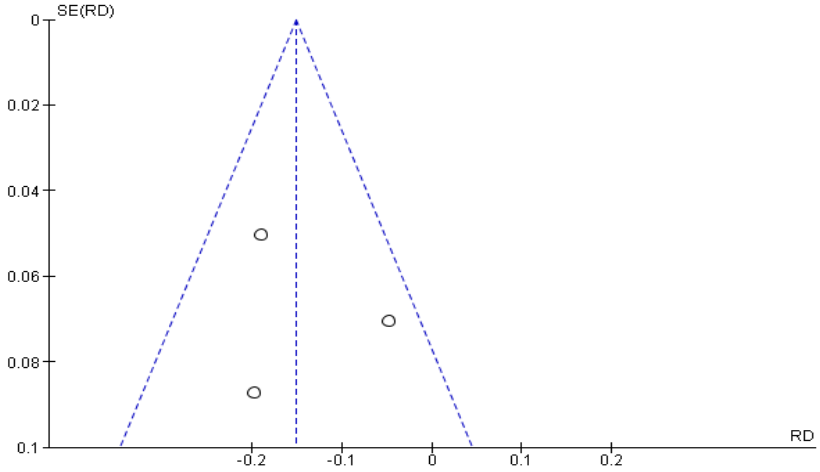


Gráfico 5 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando ressangramento comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica



Cirurgia de urgência

No caso das taxas de cirurgia de urgência, houve uma diferença estatística observada entre a análise de todos os estudos incluídos e a análise de subgrupo. Na análise contando com todos os estudos incluídos, o clipe metálico foi superior à terapia de injeção endoscópica (NNT de 20), no entanto, na análise de subgrupo, a tendência favorecendo o clipe metálico não foi estatisticamente significativa. Em ambos os grupos, o estudo

conduzido por Shimoda *et al.* (2003) foi responsável por alguma heterogeneidade nos resultados; como esperado, produziu um efeito maior na análise de subgrupos (I^2 = 54%), uma vez que esta contempla um menor número de pacientes; entretanto, o estudo não deve ser considerado como um importante discrepante, uma vez que sua remoção das análises não altera de forma significativa os resultados (Gráficos de 6 a 9).

Gráfico 6 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

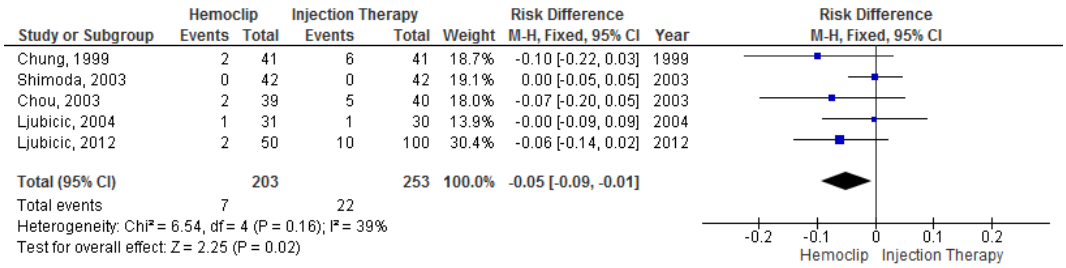


Gráfico 7 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

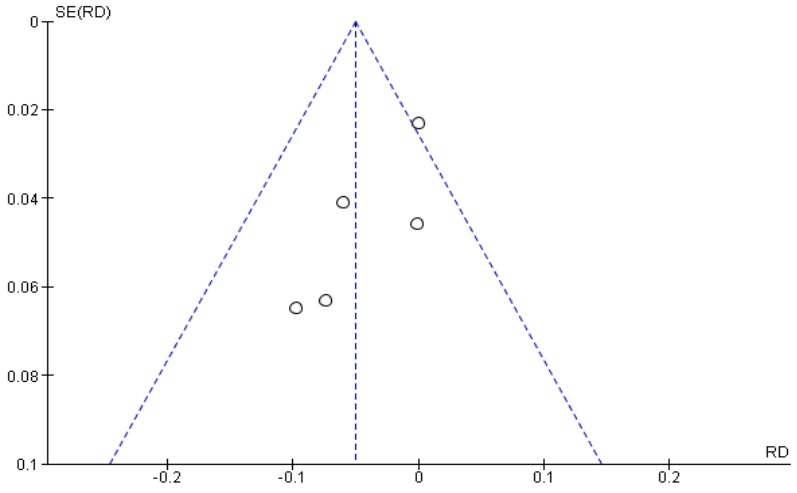


Gráfico 8 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

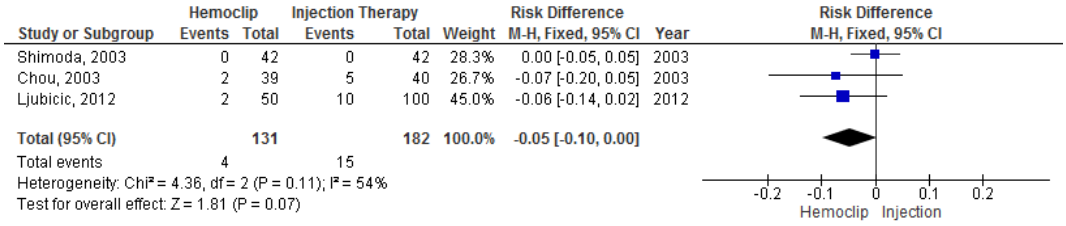
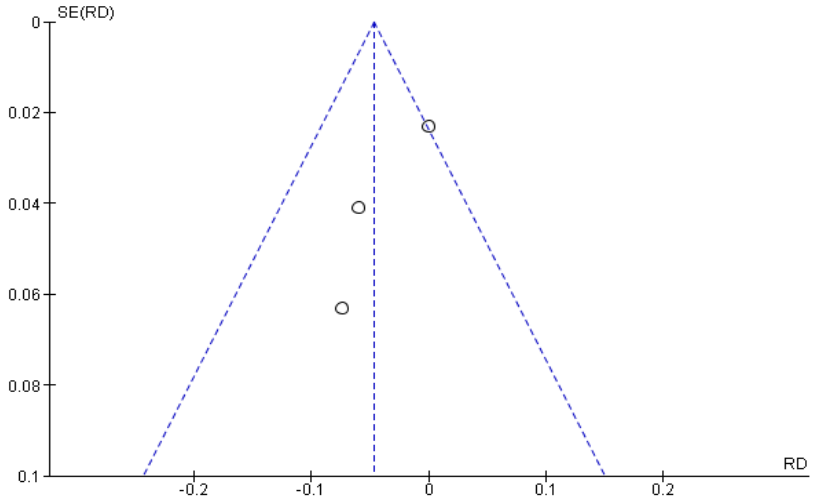


Gráfico 9 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica



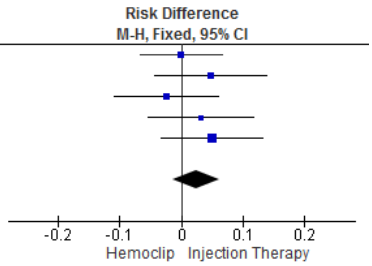
Mortalidade

Em relação às taxas de mortalidade, não houve diferença estatística entre a aplicação de clipes metálicos e a terapia de injeção endoscópica (DR = 0,02, IC95% = -0,01 a 0,06), com a $I^2 = 0$ (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chung, 1999	1	41	1	41	18.7%	0.00 [-0.07, 0.07]	1999
Shimoda, 2003	3	42	1	42	19.1%	0.05 [-0.04, 0.14]	2003
Chou, 2003	1	39	2	40	18.0%	-0.02 [-0.11, 0.06]	2003
Ljubicic, 2004	1	31	0	30	13.9%	0.03 [-0.05, 0.12]	2004
Ljubicic, 2012	4	50	3	100	30.4%	0.05 [-0.03, 0.13]	2012
Total (95% CI)		**203**		**253**	**100.0%**	**0.02 [-0.01, 0.06]**	
Total events	10		7				

Heterogeneity: Chi² = 2.47, df = 4 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)



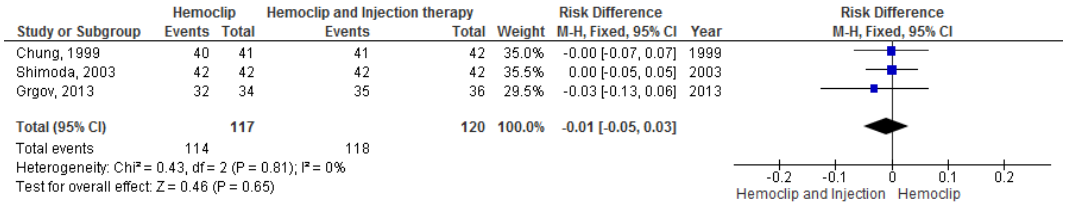
4.5.2 Clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica

Neste grupo de comparação, apenas um estudo (Shimoda *et al.*, 2003) entraria no subgrupo dos ensaios clínicos com níveis mais elevados de qualidade metodológica, portanto, não realizaremos esta análise separada para esta comparação. Além disso, os resultados deste ensaio clínico são semelhantes aos resultados combinados de todos os ensaios clínicos incluídos, eliminando a necessidade de uma análise adicional.

Hemostasia inicial

Ao avaliar a obtenção da hemostasia inicial, não houve diferenças entre o grupo clipe metálico e o grupo que combinou clipe metálico e terapia de injeção endoscópica (DR = -0,01, IC95% = -0,05 a 0,03), sem heterogeneidade entre os ensaios clínicos (I^2 =0) (Gráfico 11).

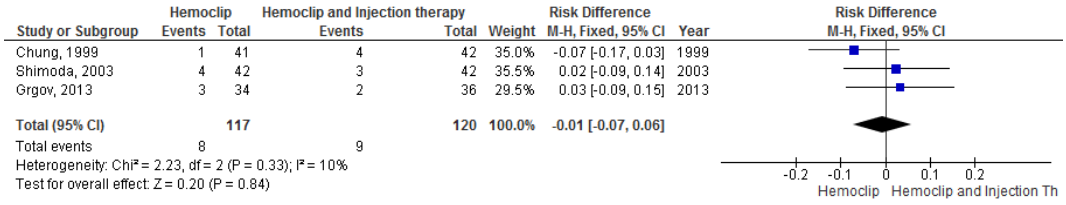
Gráfico 11 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



Ressangramento

A taxa de ressangramento não apresentou nenhuma diferença entre o grupo clipe metálico e o grupo da combinação clipe metálico-terapia de injeção endoscópica (DR = -0,01, IC95% = -0,07 a 0,06), com baixa heterogeneidade entre os ensaios clínicos (I^2 = 10%) (Gráfico 12).

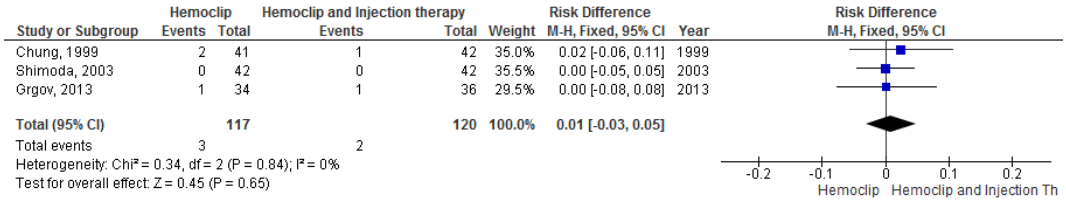
Gráfico 12 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



Cirurgia de urgência

Para este desfecho, a comparação entre os dois grupos também não mostrou diferença estatística (DR = 0,01, IC95% = -0,03 a 0,05), com a I^2 = 0 (Gráfico 13).

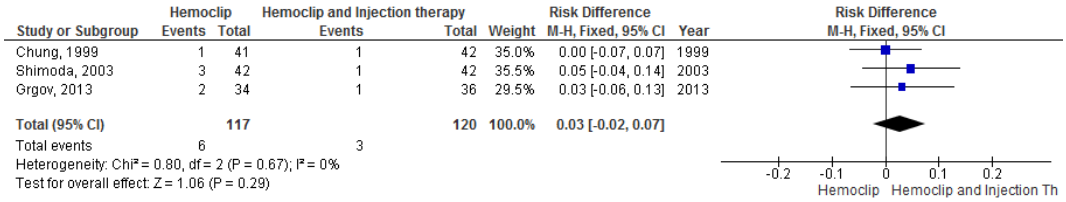
Gráfico 13 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



Mortalidade

Mais uma vez, não houve diferença em relação à taxa de mortalidade, na comparação entre o grupo clipe metálico e o grupo que combinou clipe metálico e terapia de injeção endoscópica (DR = 0,03, IC95% = -0,02 a 0,07), sem heterogeneidade entre os ensaios clínicos (I^2 =0) (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



4.5.3 Clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

Este grupo de comparação contém três ensaios clínicos para o cálculo da meta-análise. Apenas um estudo (Chung *et al*., 1999), não cumpre com os critérios para entrar no subgrupo de ensaios clínicos com melhor qualidade metodológica.

Hemostasia inicial

Considerando todos os ensaios clínicos (Gráfico 15) ou considerando apenas os de qualidade metodológica mais elevada (Gráfico 16), não foram encontradas diferenças entre a combinação de clipe metálico e terapia de injeção endoscópica e a terapia de injeção endoscópica sozinha para alcançar a hemostasia inicial (DR = 0,03, IC95% = -0,01 a 0,07 ou 0,08 a -0,02, respectivamente). A primeira análise apresentou uma heterogeneidade baixa (I^2 = 3%); no entanto, a análise de subgrupo mostrou uma significativa heterogeneidade (I^2 = 55%). Uma vez que o *funnel plot* não identificou nenhum estudo discrepante (Gráfico 17), a heterogeneidade deve ser considerada como heterogeneidade verdadeira e pode ser devido às diferentes soluções injetadas por cada autor [álcool por Shimoda *et al.* (2003), e epinefrina por Lo *et al.* (2006)].

Gráfico 15 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

	Hemoclip and Injection therapy		Injection Therapy			Risk Difference	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chung, 1999	41	42	39	41	30.5%	0.02 [-0.06, 0.11]	1999
Shimoda, 2003	42	42	42	42	30.9%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Lo, 2006	51	52	49	53	38.6%	0.06 [-0.02, 0.14]	2006
Total (95% CI)		**136**		**136**	**100.0%**	**0.03 [-0.01, 0.07]**	
Total events	134		130				

Heterogeneity: Chi² = 2.05, df = 2 (P = 0.36); I² = 3%
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)

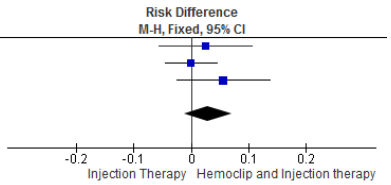


Gráfico 16 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

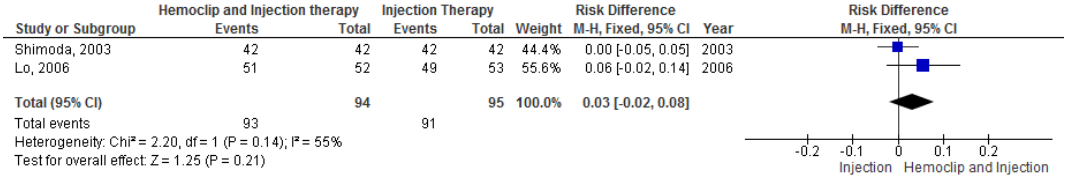
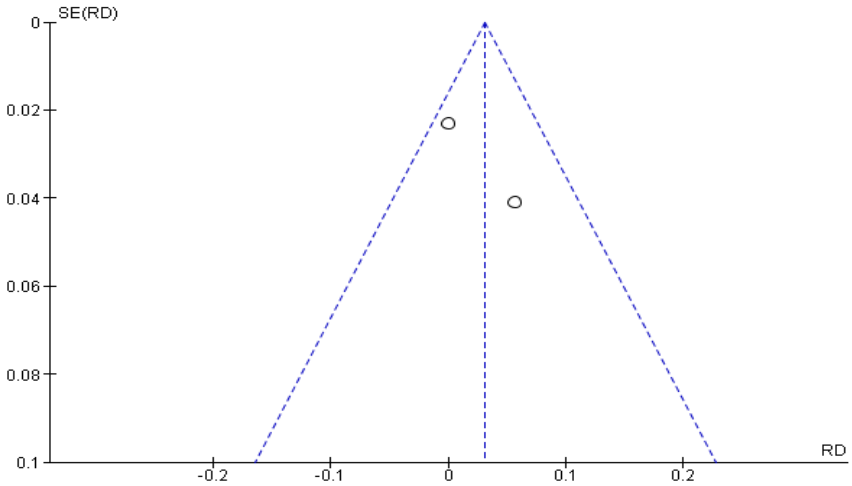


Gráfico 17 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Ressangramento

Os resultados da meta-análise com todos os ensaios clínicos e daquela que inclui apenas os de qualidade metodológica mais elevada são semelhantes, ambos favorecendo o uso da combinação de clipe metálico e injeção endoscópica em vez da terapia de injeção endoscópica como monoterapia, apontando para um NNT de 10 e 7 e valor P de 0,007 e 0,006, respectivamente (DR = -0,10 e -0,13, IC95% = -0,18 a -0,03 e -0,21 a -0,04,

respectivamente) (Gráficos 18 e 19). Ambas as análises obtiveram baixo índice de heterogeneidade (I^2 = 0 e 13%, respectivamente).

Gráfico 18 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

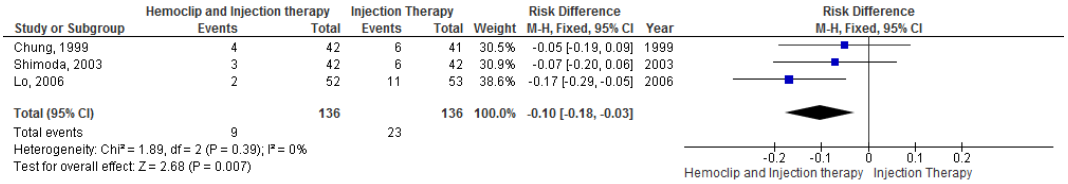
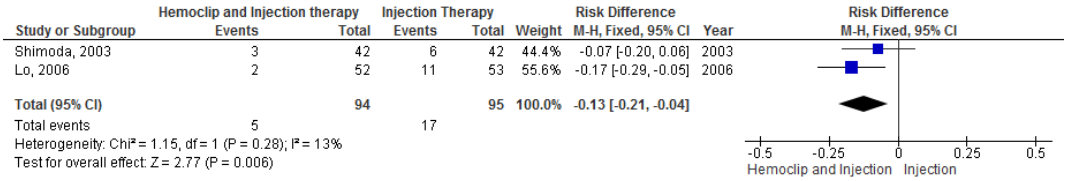


Gráfico 19 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

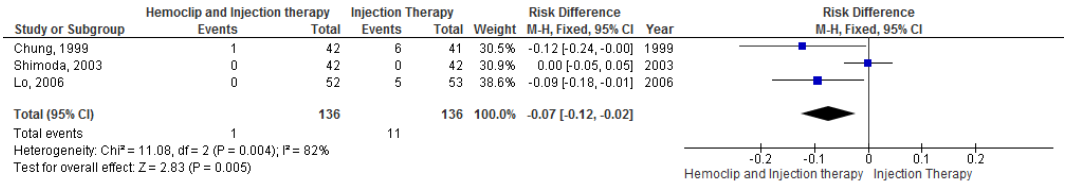


Cirurgia de urgência

Para interpretar estes resultados, inicialmente devemos tentar explicar a causa do alto valor de heterogeneidade apresentado no Gráfico 20 (I^2 > 80%). O estudo conduzido por Shimoda *et al*. (2003), permitiu ao endoscopista executar uma técnica endoscópica hemostática diferente após o paciente apresentar um episódio de ressangramento. Este fato pode explicar a razão pela qual os resultados apresentados por este estudo são díspares dos outros ensaios clínicos, permitindo considerá-lo como um estudo discrepante (claramente demonstrado pela *funnel plot* no Gráfico 21).

Portanto, só devemos considerar o resultado da meta-análise após a exclusão deste artigo para este desfecho (Gráfico 22), o que nos leva a afirmar que o grupo de terapia combinada (clipe metálico e terapia de injeção endoscópica) foi superior à terapia de injeção endoscópica como modalidade única, com relação às taxas de necessidade de cirurgia de urgência, com um NNT de 9 e valor P de 0,003 (RD = -0,11, IC95% = - 0,18 a -0,04).

Gráfico 20 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Study or Subgroup	Hemoclip and Injection therapy Events	Total	Injection Therapy Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chung, 1999	1	42	6	41	30.5%	-0.12 [-0.24, -0.00]	1999
Shimoda, 2003	0	42	0	42	30.9%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Lo, 2006	0	52	5	53	38.6%	-0.09 [-0.18, -0.01]	2006
Total (95% CI)		**136**		**136**	**100.0%**	**-0.07 [-0.12, -0.02]**	
Total events	1		11				

Heterogeneity: Chi² = 11.08, df = 2 (P = 0.004); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 2.83 (P = 0.005)

Gráfico 21 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

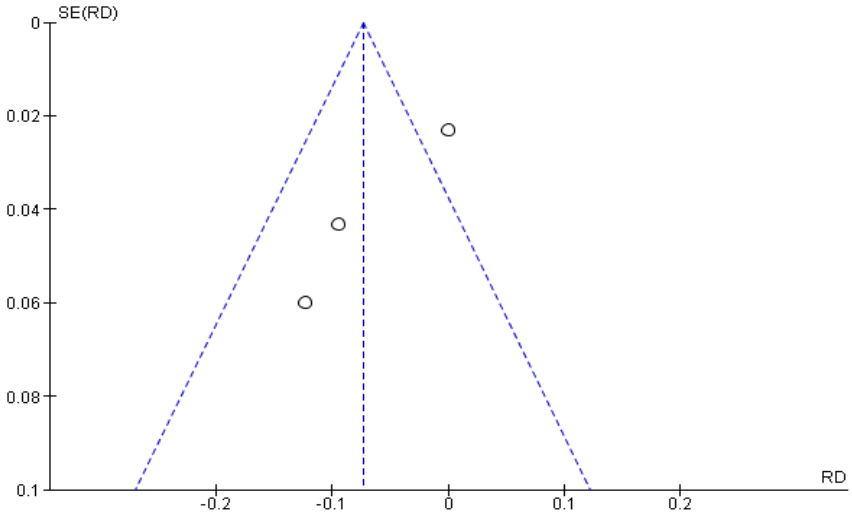
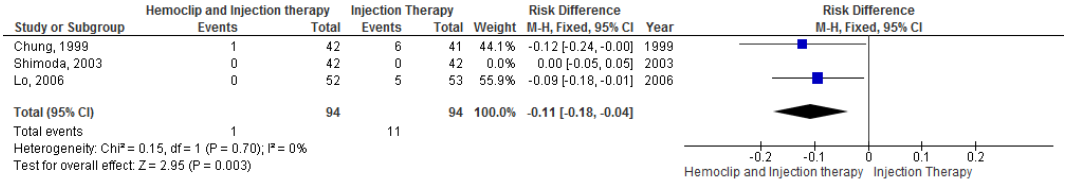


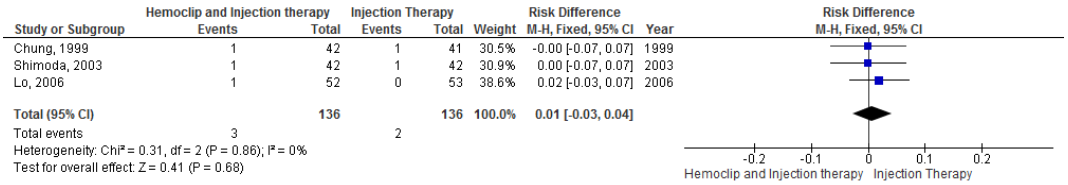
Gráfico 22 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo o artigo discrepante



Mortalidade

Em relação à taxa de mortalidade, não houve diferenças entre os grupos (DR = 0,01, IC95% = - 0,03 a 0,04), com I^2 = 0 na análise (Gráfico 23).

Gráfico 23 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



4.5.4 Clipe metálico *versus* termocoagulação

Neste grupo de comparação, todos os cinco estudos incluídos para as meta-análises são considerados de alta qualidade metodológica, dispensando a necessidade de uma análise de subgrupo. No entanto, vale lembrar que o grupo da termocoagulação envolveu três diferentes técnicas hemostáticas (o *heater probe* foi usado por Cipolletta *et al.* (2001) e por Lin *et al.* (2002 e 2003) em ambos os seus estudos, Taghavi *et al.* (2009)

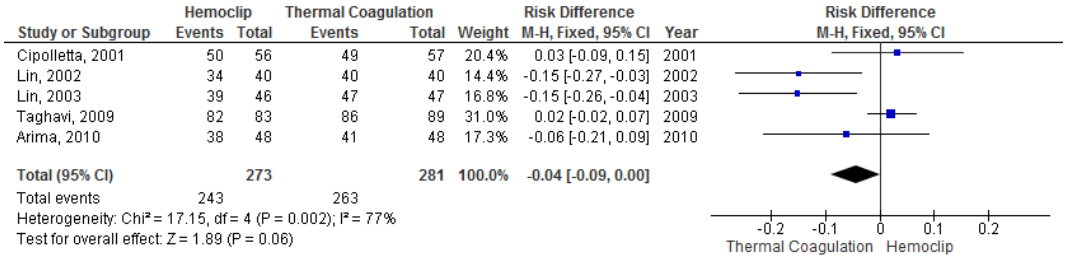
aplicaram a coagulação com plasma de argônio, enquanto Arima *et al.* (2010) estudaram o modo de coagulação monopolar “Soft” com o uso de uma pinça fórceps de hemostasia). Além disso, Lin *et al.* (2003) combinaram injeção de epinefrina e *heater probe* no grupo de termocoagulação; e Taghavi *et al.* (2009) aplicaram injeção de epinefrina em ambos os grupos (em combinação com o clipe metálico e com a coagulação com plasma de argônio). Estes fatores podem provocar alguma heterogeneidade entre os resultados dos ensaios clínicos, e serão apontados ao longo das análises dos desfechos, se necessário.

Hemostasia inicial

Os resultados deste desfecho devem ser interpretados com cautela, devido à alta heterogeneidade encontrada em ambas as análises (Gráficos 24 e 26). Como mencionado previamente, esta heterogeneidade pode ser causada em razão das diferentes técnicas hemostáticas estudadas pelos autores, e mesmo após a exclusão do artigo discrepante (Taghavi *et al.*, 2009) apontado pela *funnel plot* (Gráfico 25), a heterogeneidade continua a ser considerável (I^2 = 77% e 55%, respectivamente). Curiosamente, Cipolletta *et al.* (2001) encontraram resultados díspares dos estudos de Lin *et al.* (2002 e 2003), mesmo tendo estes autores aplicado o *heater probe* no grupo da termocoagulação. Estes resultados discordantes podem ter ocorrido devido a particularidades sutis nas populações que participaram dos estudos (por exemplo, Lin *et al.* (2003) excluíram cinco pacientes do grupo clipe metálico por causa da "incapacidade de aplicar" os clipes em úlceras localizadas em posições difíceis; isto não deve ser considerado um erro metodológico, uma vez

que os autores enumeram claramente este critério de exclusão em seus métodos, no entanto, incluímos aqueles pacientes em nossas análises, considerando a base de intenção de tratamento). Não obstante, o Gráfico 26 mostra uma superioridade para o grupo da termocoagulação sobre o grupo clipe metalico, com um NNT de 14 e valor P de 0,02 (DR = 0,07, IC95% = -0,14 a -0,01), com uma considerável heterogeneidade (I^2 = 55%). Este resultado deve ser interpretado com cautela e será discutido na seção apropriada desta revisão.

Gráfico 24 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação



Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cipolletta, 2001	50	56	49	57	20.4%	0.03 [-0.09, 0.15]	2001
Lin, 2002	34	40	40	40	14.4%	-0.15 [-0.27, -0.03]	2002
Lin, 2003	39	46	47	47	16.8%	-0.15 [-0.26, -0.04]	2003
Taghavi, 2009	82	83	86	89	31.0%	0.02 [-0.02, 0.07]	2009
Arima, 2010	38	48	41	48	17.3%	-0.06 [-0.21, 0.09]	2010
Total (95% CI)		**273**		**281**	**100.0%**	**-0.04 [-0.09, 0.00]**	
Total events	243		263				

Heterogeneity: Chi² = 17.15, df = 4 (P = 0.002); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 1.89 (P = 0.06)

Gráfico 25 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação

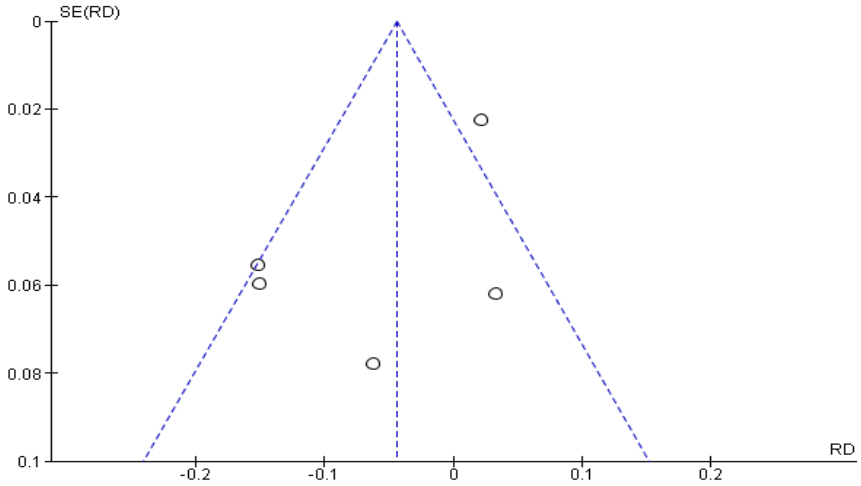
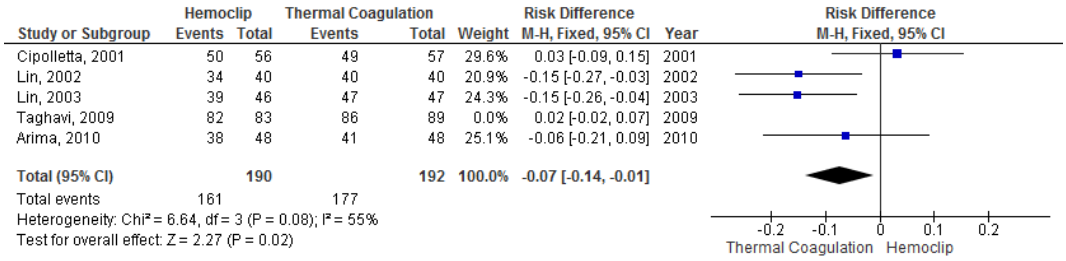


Gráfico 26 - Taxas de hemostasia inicial, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação, excluindo o artigo discrepante



Ressangramento

O resultado da meta-análise de todos os estudos incluídos demonstrou novamente uma alta heterogeneidade (I^2 = 76%), como pode ser visto no Gráfico 27. Depois de realizar a análise de sensibilidade, por meio da *funnel plot* (Gráfico 28), dois estudos foram identificados como discrepantes [Cipolletta *et al.*, (2001) e Arima *et al.* (2010)]. Após retirá-los da análise (Gráfico 29), não houve diferença estatística entre os grupos clipe metálico e termocoagulação para as taxas de ressangramento (DR = 0,02, IC95% = -0,08 a 0,04), com uma baixa heterogeneidade (I^2 = 19%).

Gráfico 27 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação

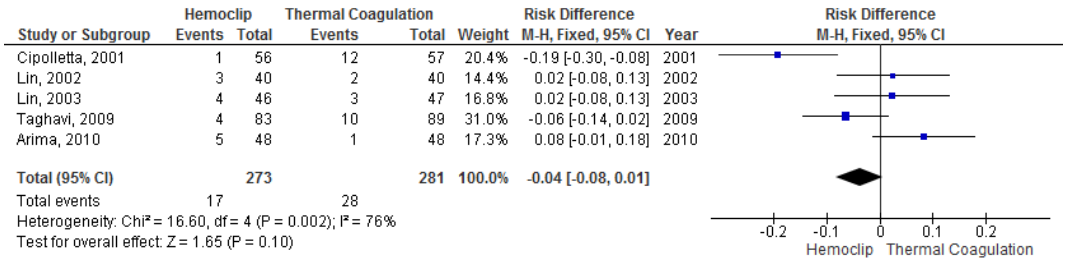


Gráfico 28 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação

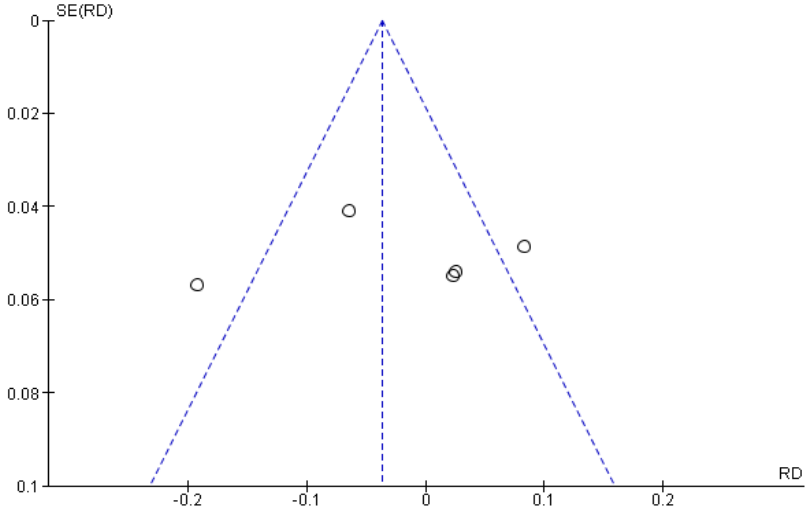
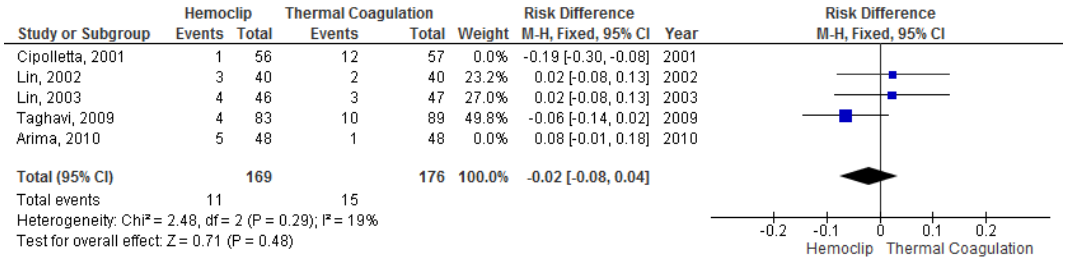


Gráfico 29 - Taxas de ressangramento, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação, excluindo os artigos discrepantes



Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cipolletta, 2001	1	56	12	57	0.0%	-0.19 [-0.30, -0.08]	2001
Lin, 2002	3	40	2	40	23.2%	0.02 [-0.08, 0.13]	2002
Lin, 2003	4	46	3	47	27.0%	0.02 [-0.08, 0.13]	2003
Taghavi, 2009	4	83	10	89	49.8%	-0.06 [-0.14, 0.02]	2009
Arima, 2010	5	48	1	48	0.0%	0.08 [-0.01, 0.18]	2010
Total (95% CI)		**169**		**176**	**100.0%**	**-0.02 [-0.08, 0.04]**	
Total events	11		15				

Heterogeneity: Chi² = 2.48, df = 2 (P = 0.29); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

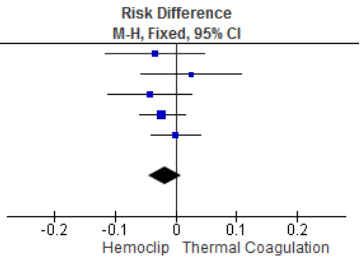
Cirurgia de urgência

Para o desfecho referente à necessidade de cirurgia de urgência, não houve diferença estatística na comparação entre o grupo clipe metálico e o grupo termocoagulação (DR = -0,02, IC95% = -0,05 a 0,01), com uma $I^2 = 0$ (Gráfico 30).

Gráfico 30 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação

Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cipolletta, 2001	2	56	4	57	20.4%	-0.03 [-0.12, 0.05]	2001
Lin, 2002	2	40	1	40	14.4%	0.03 [-0.06, 0.11]	2002
Lin, 2003	0	46	2	47	16.8%	-0.04 [-0.11, 0.03]	2003
Taghavi, 2009	0	83	2	89	31.0%	-0.02 [-0.06, 0.02]	2009
Arima, 2010	0	48	0	48	17.3%	0.00 [-0.04, 0.04]	2010
Total (95% CI)		**273**		**281**	**100.0%**	**-0.02 [-0.05, 0.01]**	
Total events	4		9				

Heterogeneity: Chi² = 2.48, df = 4 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)



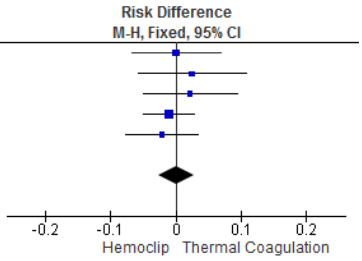
Mortalidade

Em relação à taxa de mortalidade, a meta-análise dos estudos não mostra nenhuma diferença na comparação entre o grupo clipe metálico e o grupo termocoagulação (DR = 0, de IC95% = -0,03 a 0,03), sem heterogeneidade (I^2 =0) (Gráficos 31).

Gráfico 31 - Taxas de mortalidade, comparando clipe metálico *versus* termocoagulação

Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cipolletta, 2001	2	56	2	57	20.4%	0.00 [-0.07, 0.07]	2001
Lin, 2002	2	40	1	40	14.4%	0.03 [-0.06, 0.11]	2002
Lin, 2003	2	46	1	47	16.8%	0.02 [-0.05, 0.09]	2003
Taghavi, 2009	1	83	2	89	31.0%	-0.01 [-0.05, 0.03]	2009
Arima, 2010	0	48	1	48	17.3%	-0.02 [-0.08, 0.04]	2010
Total (95% CI)		**273**		**281**	**100.0%**	**0.00 [-0.03, 0.03]**	
Total events	7		7				

Heterogeneity: Chi² = 1.56, df = 4 (P = 0.82); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)



4.5.5 Termocoagulação *Versus* Terapia de Injeção Endoscópica

Este é o grupo de comparação que contém a maior quantidade de ensaios clínicos, com um total de 13 estudos incluídos. Um número significativo de técnicas hemostáticas está envolvido em cada grupo (por exemplo, diferentes soluções injetadas, como epinefrina, álcool, polidocanol e combinação destes; e métodos de termocoagulação variados como eletrocoagulação bipolar e multipolar, *heater probe*, coagulação com plasma de argônio), portanto, tentamos alcançar a menor heterogeneidade possível em cada desfecho avaliado, para uma maior validação dos resultados. Quanto à análise de subgrupo, sete estudos preencheram os critérios para serem considerados como de qualidade metodológica superior.

Hemostasia inicial

Ao avaliar o sucesso na hemostasia inicial, a meta-análise que contém todos os estudos incluídos resultou em uma alta heterogeneidade entre os estudos (I^2 = 71%), demonstrado no Gráfico 32. Após a aplicação do teste de sensibilidade através da *funnel plot* (Gráfico 33), foram identificados três estudos discrepantes (Chung *et al.*,1991; Lin *et al.*, 1988 e1990). Curiosamente, Lin *et al*. (1988) e Chung *et al*. (1991) estudaram apenas pacientes com úlceras com sangramento ativo, apesar de os resultados opostos encontrados entre eles. A heterogeneidade caiu para zero após a remoção dos estudos discrepantes (Gráfico 34), e o resultado encontrado mostra que não existe diferença entre o grupo de termocoagulação e o grupo de terapia de injeção endoscópica para este desfecho (DR = 0,01, IC95% = -0,02 a 0,03).

Gráfico 32 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	42	42	29	36	6.9%	0.19 [0.06, 0.33]	1988
Lin, 1990	44	45	31	46	8.1%	0.30 [0.16, 0.45]	1990
Laine, 1990	31	31	27	29	5.4%	0.07 [-0.04, 0.18]	1990
Sollano, 1991	22	22	61	61	5.8%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Chung, 1991	53	64	65	68	11.8%	-0.13 [-0.23, -0.02]	1991
Panés, 1991	63	65	60	62	11.3%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Waring, 1991	27	29	30	31	5.4%	-0.04 [-0.15, 0.07]	1991
Choudari, 1992	57	60	58	60	10.7%	-0.02 [-0.09, 0.05]	1992
Llach, 1996	53	53	51	51	9.3%	0.00 [-0.04, 0.04]	1996
Gralnek, 1997	9	9	9	10	1.7%	0.10 [-0.14, 0.34]	1997
Lin, 1999	30	32	31	32	5.7%	-0.03 [-0.13, 0.07]	1999
Laine, 2002	51	52	44	48	8.9%	0.06 [-0.02, 0.15]	2002
Skok, 2004	50	50	50	50	8.9%	0.00 [-0.04, 0.04]	2004
Total (95% CI)		**554**		**584**	**100.0%**	**0.03 [0.00, 0.06]**	
Total events	532		546				

Heterogeneity: Chi² = 40.73, df = 12 (P < 0.0001); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 2.13 (P = 0.03)

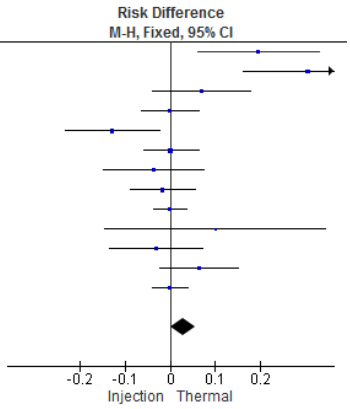


Gráfico 33 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

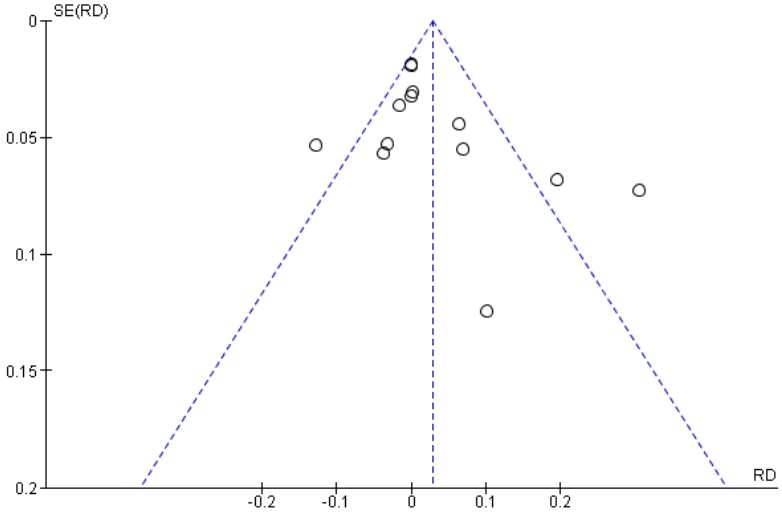
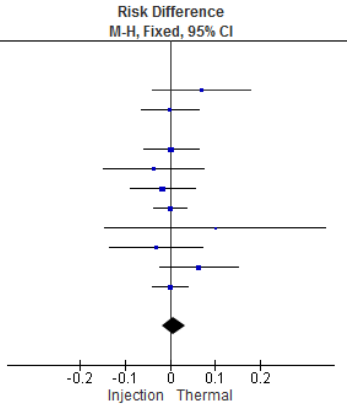


Gráfico 34 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo os artigos discrepantes

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	42	42	29	36	0.0%	0.19 [0.06, 0.33]	1988
Lin, 1990	44	45	31	46	0.0%	0.30 [0.16, 0.45]	1990
Laine, 1990	31	31	27	29	7.3%	0.07 [-0.04, 0.18]	1990
Sollano, 1991	22	22	61	61	7.9%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Chung, 1991	53	64	65	68	0.0%	-0.13 [-0.23, -0.02]	1991
Panés, 1991	63	65	60	62	15.5%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Waring, 1991	27	29	30	31	7.3%	-0.04 [-0.15, 0.07]	1991
Choudari, 1992	57	60	58	60	14.7%	-0.02 [-0.09, 0.05]	1992
Llach, 1996	53	53	51	51	12.7%	0.00 [-0.04, 0.04]	1996
Gralnek, 1997	9	9	9	10	2.3%	0.10 [-0.14, 0.34]	1997
Lin, 1999	30	32	31	32	7.8%	-0.03 [-0.13, 0.07]	1999
Laine, 2002	51	52	44	48	12.2%	0.06 [-0.02, 0.15]	2002
Skok, 2004	50	50	50	50	12.2%	0.00 [-0.04, 0.04]	2004
Total (95% CI)		**403**		**434**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.03]**	
Total events	393		421				

Heterogeneity: Chi² = 5.46, df = 9 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)



Ressangramento

Ambas as análises (com todos os estudos incluídos e a considerando apenas os estudos de qualidade metodológica mais elevada [Gráficos 35 e 38]) não contavam com grande heterogeneidade entre os estudos (I^2 = 25% e I^2 = 38%, respectivamente), no entanto, o ensaio clínico realizado por Laine e Estrada (2002) foi considerado como um estudo discrepante em ambas as *funnel plot* (Gráficos 36 e 39). Um dos motivos que pode explicar esta discrepância é o fato de que a autora utilizou solução salina no grupo da terapia de injeção endoscópica. Após a remoção deste artigo, as heterogeneidades de ambas as meta-análises caíram para zero, e um resultado semelhante foi encontrado entre elas (Gráficos 37 e 40), não apresentando diferença estatística entre a termocoagulação e a terapia de injeção endoscópica na taxa de ressangramento (DR = 0,02 e 0,03, IC95% = -0,02 a 0,06 e -0,03 a 0,09, respectivamente).

Gráfico 35 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	5	42	6	36	6.9%	-0.05 [-0.20, 0.11]	1988
Laine, 1990	2	31	1	29	5.4%	0.03 [-0.08, 0.14]	1990
Lin, 1990	8	45	2	46	8.1%	0.13 [0.01, 0.26]	1990
Chung, 1991	4	64	6	68	11.8%	-0.03 [-0.12, 0.06]	1991
Panés, 1991	15	65	11	62	11.3%	0.05 [-0.09, 0.19]	1991
Waring, 1991	7	29	7	31	5.4%	0.02 [-0.20, 0.23]	1991
Sollano, 1991	2	22	4	61	5.8%	0.03 [-0.11, 0.16]	1991
Choudari, 1992	9	60	8	60	10.7%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Llach, 1996	12	53	5	51	9.3%	0.13 [-0.01, 0.27]	1996
Gralnek, 1997	1	9	3	10	1.7%	-0.19 [-0.54, 0.16]	1997
Lin, 1999	9	32	11	32	5.7%	-0.06 [-0.29, 0.16]	1999
Laine, 2002	6	52	14	48	8.9%	-0.18 [-0.33, -0.02]	2002
Skok, 2004	7	50	9	50	8.9%	-0.04 [-0.18, 0.10]	2004
Total (95% CI)		**554**		**584**	**100.0%**	**0.00 [-0.04, 0.04]**	
Total events	87		87				

Heterogeneity: Chi² = 15.94, df = 12 (P = 0.19); I² = 25%
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)

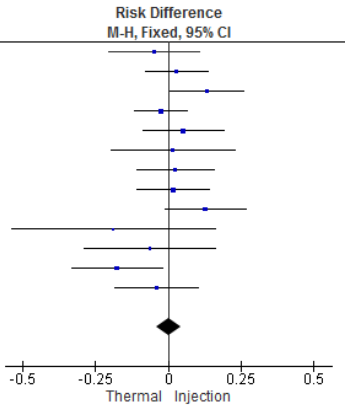


Gráfico 36 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

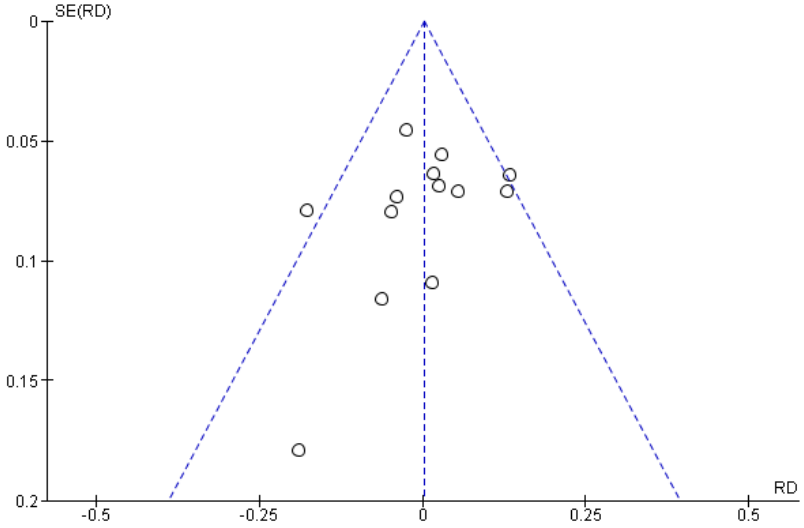


Gráfico 37 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo Laine e Estrada (2002)

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	5	42	6	36	7.6%	-0.05 [-0.20, 0.11]	1988
Laine, 1990	2	31	1	29	5.9%	0.03 [-0.08, 0.14]	1990
Lin, 1990	8	45	2	46	8.9%	0.13 [0.01, 0.26]	1990
Chung, 1991	4	64	6	68	12.9%	-0.03 [-0.12, 0.06]	1991
Panés, 1991	15	65	11	62	12.5%	0.05 [-0.09, 0.19]	1991
Waring, 1991	7	29	7	31	5.9%	0.02 [-0.20, 0.23]	1991
Sollano, 1991	2	22	4	61	6.3%	0.03 [-0.11, 0.16]	1991
Choudari, 1992	9	60	8	60	11.8%	0.02 [-0.11, 0.14]	1992
Llach, 1996	12	53	5	51	10.2%	0.13 [-0.01, 0.27]	1996
Gralnek, 1997	1	9	3	10	1.9%	-0.19 [-0.54, 0.16]	1997
Lin, 1999	9	32	11	32	6.3%	-0.06 [-0.29, 0.16]	1999
Laine, 2002	6	52	14	48	0.0%	-0.18 [-0.33, -0.02]	2002
Skok, 2004	7	50	9	50	9.8%	-0.04 [-0.18, 0.10]	2004
Total (95% CI)		**502**		**536**	**100.0%**	**0.02 [-0.02, 0.06]**	
Total events	81		73				

Heterogeneity: Chi² = 10.00, df = 11 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)

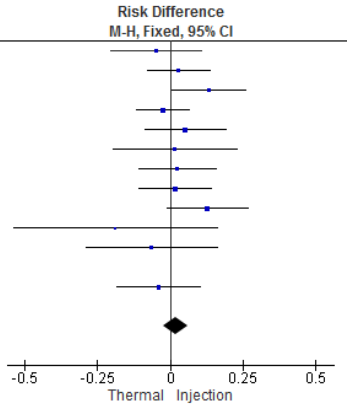


Gráfico 38 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	2	31	1	29	9.3%	0.03 [-0.08, 0.14]	1990
Chung, 1991	4	64	6	68	20.4%	-0.03 [-0.12, 0.06]	1991
Panés, 1991	15	65	11	62	19.6%	0.05 [-0.09, 0.19]	1991
Waring, 1991	7	29	7	31	9.3%	0.02 [-0.20, 0.23]	1991
Llach, 1996	12	53	5	51	16.1%	0.13 [-0.01, 0.27]	1996
Lin, 1999	9	32	11	32	9.9%	-0.06 [-0.29, 0.16]	1999
Laine, 2002	6	52	14	48	15.4%	-0.18 [-0.33, -0.02]	2002
Total (95% CI)		**326**		**321**	**100.0%**	**-0.00 [-0.06, 0.05]**	
Total events	55		55				

Heterogeneity: Chi² = 9.74, df = 6 (P = 0.14); I² = 38%
Test for overall effect: Z = 0.12 (P = 0.91)

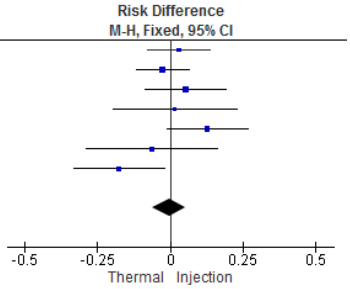


Gráfico 39 - Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

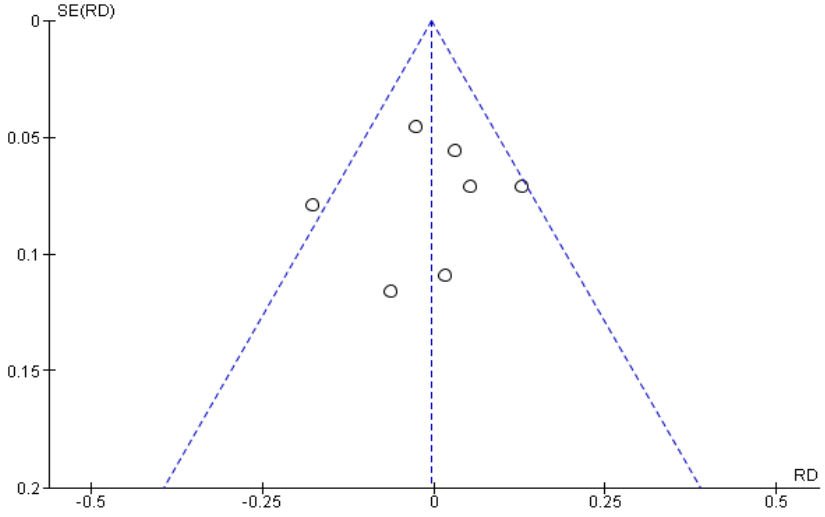
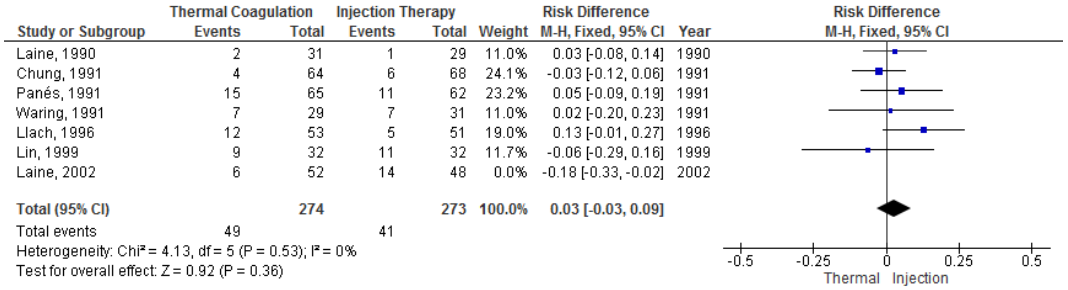


Gráfico 40 - Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando ressangramento comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo Laine e Estrada (2002)



Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	2	31	1	29	11.0%	0.03 [-0.08, 0.14]	1990
Chung, 1991	4	64	6	68	24.1%	-0.03 [-0.12, 0.06]	1991
Panés, 1991	15	65	11	62	23.2%	0.05 [-0.09, 0.19]	1991
Waring, 1991	7	29	7	31	11.0%	0.02 [-0.20, 0.23]	1991
Llach, 1996	12	53	5	51	19.0%	0.13 [-0.01, 0.27]	1996
Lin, 1999	9	32	11	32	11.7%	-0.06 [-0.29, 0.16]	1999
Laine, 2002	6	52	14	48	0.0%	-0.18 [-0.33, -0.02]	2002
Total (95% CI)		**274**		**273**	**100.0%**	**0.03 [-0.03, 0.09]**	
Total events	49		41				

Heterogeneity: Chi² = 4.13, df = 5 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)

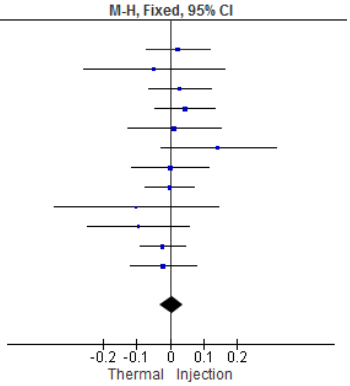
Cirurgia de urgência

Na avaliação da taxa de necessidade de cirurgia de urgência, não houve diferenças na comparação entre o grupo termocoagulação e o grupo terapia de injeção endoscópica (DR = 0, IC95% = -0,03 a 0,04), com a $I^2 = 0$ (Gráfico 41).

Gráfico 41 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	0	0	0	0		Not estimable	1988
Lin, 1990	3	45	2	46	8.7%	0.02 [-0.07, 0.12]	1990
Laine, 1990	6	31	7	29	5.8%	-0.05 [-0.26, 0.16]	1990
Sollano, 1991	1	22	1	61	6.2%	0.03 [-0.06, 0.12]	1991
Panés, 1991	6	65	3	62	12.2%	0.04 [-0.04, 0.13]	1991
Chung, 1991	14	64	14	68	12.7%	0.01 [-0.13, 0.15]	1991
Waring, 1991	6	29	2	31	5.8%	0.14 [-0.03, 0.31]	1991
Choudari, 1992	7	60	7	60	11.5%	0.00 [-0.11, 0.11]	1992
Llach, 1996	2	53	2	51	10.0%	-0.00 [-0.08, 0.07]	1996
Gralnek, 1997	0	9	1	10	1.8%	-0.10 [-0.34, 0.14]	1997
Lin, 1999	2	32	5	32	6.1%	-0.09 [-0.24, 0.06]	1999
Laine, 2002	1	52	2	48	9.6%	-0.02 [-0.09, 0.05]	2002
Skok, 2004	3	50	4	50	9.6%	-0.02 [-0.12, 0.08]	2004
Total (95% CI)		**512**		**548**	**100.0%**	**0.00 [-0.03, 0.04]**	
Total events	51		50				

Heterogeneity: Chi² = 7.14, df = 11 (P = 0.79); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



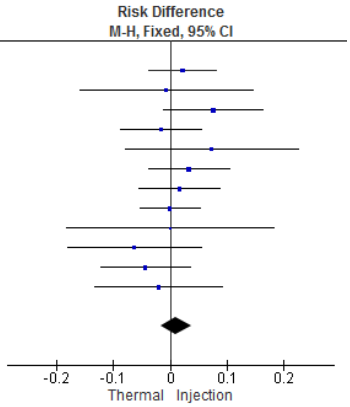
Mortalidade

Em relação à taxa de mortalidade, a meta-análise não demonstrou diferenças estatísticas entre a termocoagulação e a terapia de injeção endoscópica (DR = 0,01, IC95% = -0,02 a 0,04), sem heterogeneidade na análise (I2 = 0) (Gráfico 42).

Gráfico 42 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lin, 1988	0	0	0	0		Not estimable	1988
Lin, 1990	1	45	0	46	8.7%	0.02 [-0.04, 0.08]	1990
Laine, 1990	3	31	3	29	5.8%	-0.01 [-0.16, 0.15]	1990
Panés, 1991	7	65	2	62	12.2%	0.08 [-0.01, 0.16]	1991
Sollano, 1991	0	22	1	61	6.2%	-0.02 [-0.09, 0.05]	1991
Waring, 1991	4	29	2	31	5.8%	0.07 [-0.08, 0.23]	1991
Chung, 1991	4	64	2	68	12.7%	0.03 [-0.04, 0.10]	1991
Choudari, 1992	3	60	2	60	11.5%	0.02 [-0.05, 0.09]	1992
Llach, 1996	1	53	1	51	10.0%	-0.00 [-0.05, 0.05]	1996
Gralnek, 1997	0	9	0	10	1.8%	0.00 [-0.18, 0.18]	1997
Lin, 1999	1	32	3	32	6.1%	-0.06 [-0.18, 0.06]	1999
Laine, 2002	1	52	3	48	9.6%	-0.04 [-0.12, 0.03]	2002
Skok, 2004	4	50	5	50	9.6%	-0.02 [-0.13, 0.09]	2004
Total (95% CI)		**512**		**548**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.04]**	
Total events	29		24				

Heterogeneity: Chi² = 7.70, df = 11 (P = 0.74); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.46)



4.5.6 Termocoagulação *versus* Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

Infelizmente, existem apenas dois ensaios clínicos incluídos neste grupo de comparação, o que pode diminuir a confiabilidade dos resultados da meta-análise. Ambos os artigos são considerados de alta qualidade metodológica, dispensando a necessidade das análises de subgrupo.

Hemostasia inicial

Ao combinar os resultados dos ensaios clínicos, a diferença encontrada por Bianco *et al.* (2004), que favorece o grupo da terapia combinada sobre o grupo da termocoagulação isolada na obtenção da hemostasia inicial, não foi acompanhada pelos resultados de Lin *et al.* (1999) (que não encontrou diferença entre os grupos), levando à falta de diferença estatística na meta-análise (DR = 0,07, IC95% = -0,00 a 0,14), com uma heterogeneidade considerável, como já esperado (I^2 = 51%) (Gráficos 43 e 44).

Gráfico 43 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

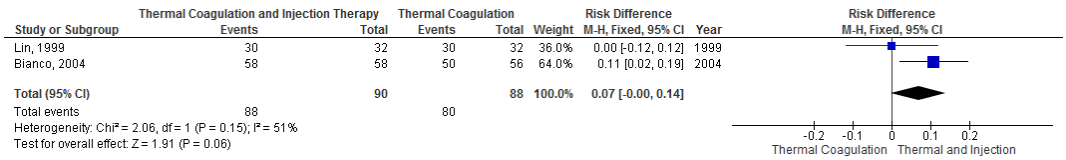
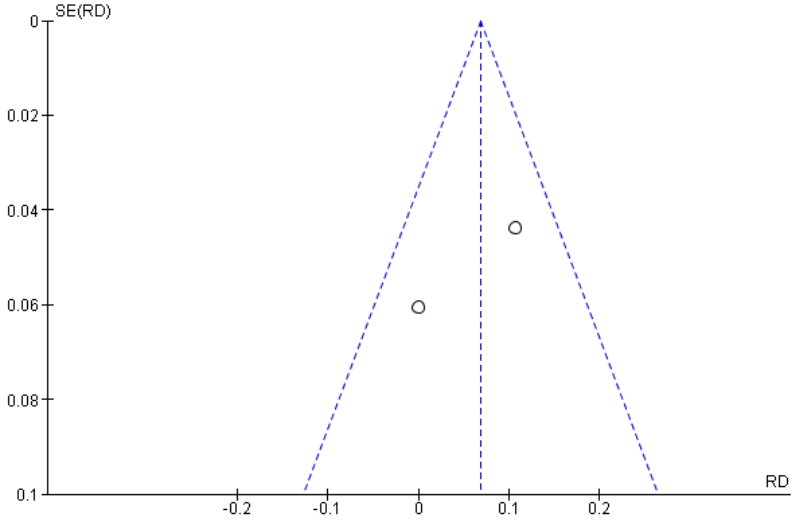


Gráfico 44 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica



Ressangramento

Mais uma vez os autores chegaram a resultados diferentes em seus estudos, ao avaliar a taxa de ressangramento. No entanto, desta vez foi Lin *et al.* (1999) quem encontraram uma diferença entre o grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica e o grupo da termocoagulação isolada, favorecendo a terapia combinada; Bianco *et al.* (2004) encontraram uma pequena diferença em seu estudo, favorecendo o mesmo grupo (embora não tenha sido estatisticamente significativa). Como resultado, a meta-análise mostrou que a terapia combinada é superior à termocoagulação sozinha na prevenção do ressangramento, com um NNT de 9 (DR = -0,11, IC95% = -0,21 a -0,02), com uma heterogeneidade considerável, como esperado (I^2 = 56%) (Gráficos 45 e 46).

Gráfico 45 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

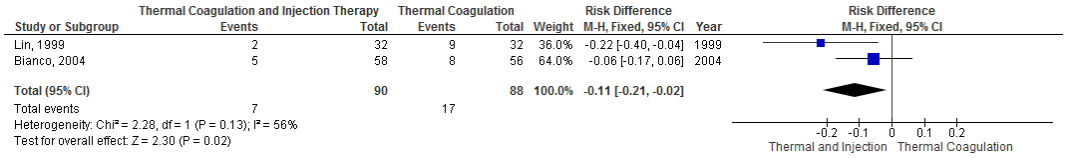
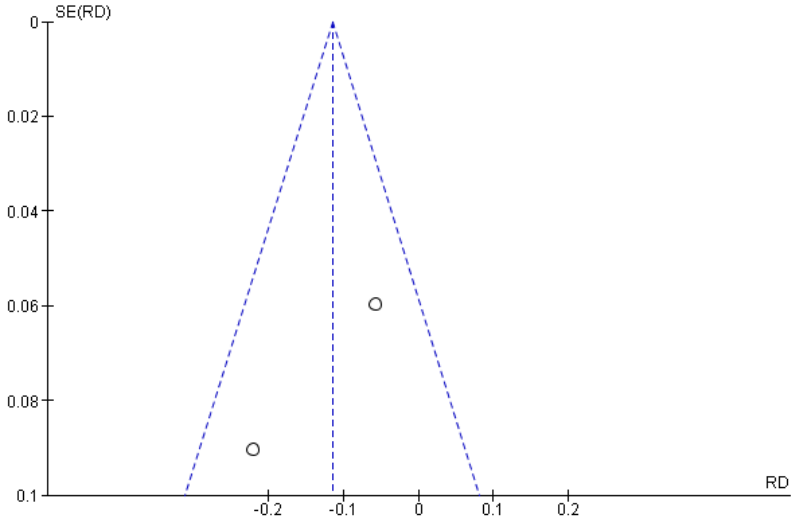


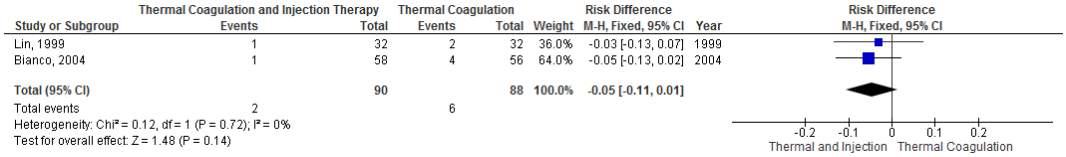
Gráfico 46 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica



Cirurgia de urgência

Não houve heterogeneidade entre os ensaios clínicos para este desfecho (I^2 = 0), e ambos os autores e a meta-análise mostram não haver diferenças estatísticas entre o grupo da termocoagulação e o grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica na taxa de necessidade de cirurgia de urgência (DR = -0.05, IC95% = -0,11 a 0,01) (Gráfico 47).

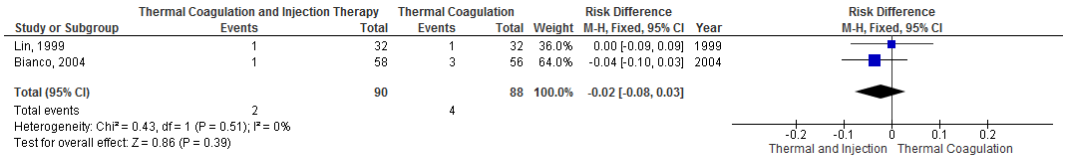
Gráfico 47 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica



Mortalidade

Em relação à taxa de mortalidade, a meta-análise dos estudos não mostrou nenhuma diferença na comparação entre o grupo termocoagulação e o grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica (DR = -0,02, IC95% = -0,08 a 0,03), com $I^2 = 0$ (Gráfico 48).

Gráfico 48 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica



4.5.7 Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

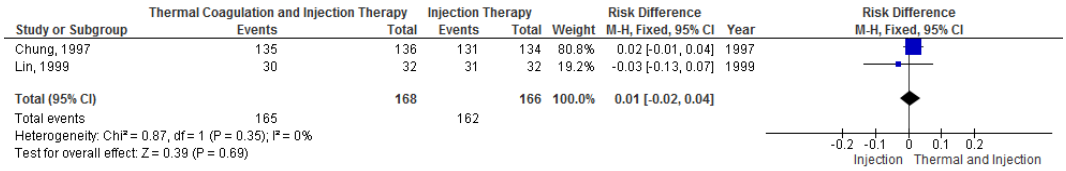
Mais uma vez, este grupo de comparação contém apenas dois ensaios clínicos, e ambos os estudos são considerados de alta qualidade metodológica, dispensando a análise de subgrupo. Como os artigos envolvem uma quantidade muito diferente de pacientes [Lin *et al.* (1999), incluíram 96 pacientes, ao passo que Chung *et al.* (1997) estudaram 276 pacientes], os diferentes resultados entre os ensaios clínicos levarão a uma

alta heterogeneidade, e os testes de sensibilidade através das *funnel plot* provavelmente irão considerar Lin *et al.* (1999) como o estudo discrepante. É importante lembrar que os autores estudaram diferentes técnicas hemostáticas na modalidade de termocoagulação; Lin *et al.* (1999) aplicaram a eletrocoagulação bipolar e Chung *et al.* (1997) utilizaram o *heater probe*.

Hemostasia inicial

Ao avaliar o sucesso na hemostasia inicial, não houve diferença entre o grupo da terapia de injeção endoscópica e o grupo que combinou termocoagulação e terapia de injeção endoscópica (DR = 0,01, IC95% = -0,02 a 0,04), sem heterogeneidade entre os ensaios clínicos (I^2 = 0) (Gráfico 49).

Gráfico 49 - Taxas de hemostasia inicial, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Ressangramento

Como mencionado anteriormente, a diferença entre os resultados dos estudos levou a uma elevada heterogeneidade (I^2 = 85%) e a meta-análise mostrou a superioridade da terapia combinada (grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica) sobre a terapia de injeção endoscópica como monoterapia na prevenção do ressangramento, com um NNT de 12

(DR = -0,08, IC95% = -0,14 a -0,02). No entanto, se considerarmos a *funnel plot* (Gráfico 51) e excluir o estudo de Lin *et al*. (1999) (como discrepante), permaneceríamos com os resultados de Chung *et al.* (1997) que mostram não haver diferenças estatísticas na comparação entre os grupos (DR = -0,03, IC95% = -0,10 a 0,03) (Gráfico 50).

Gráfico 50 - Taxas de ressangramento, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

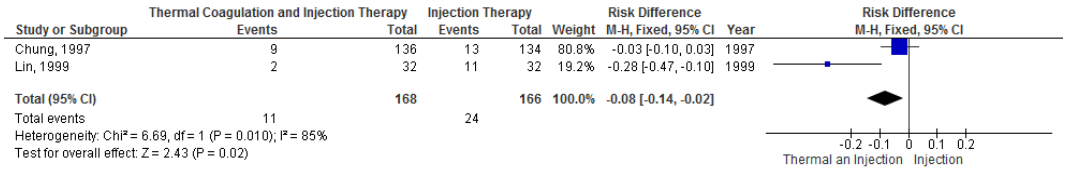
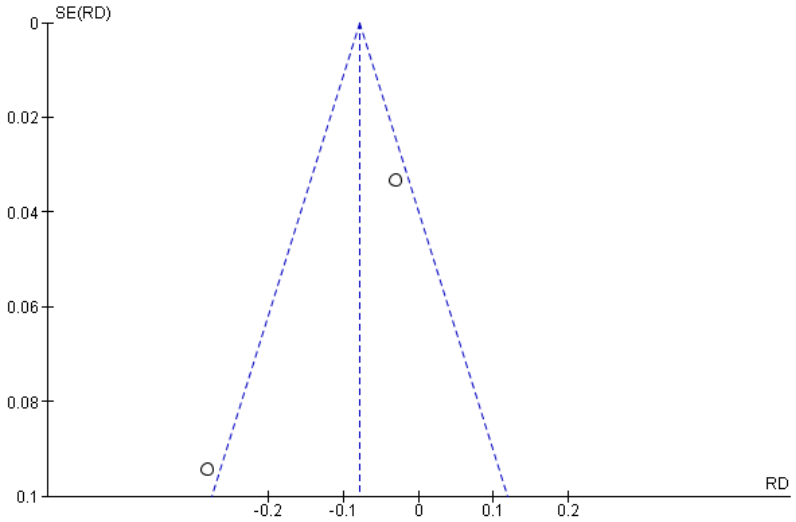


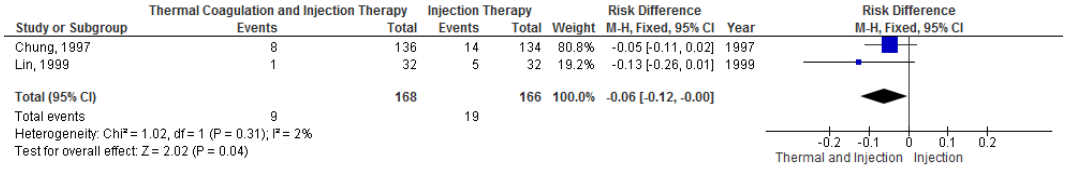
Gráfico 51 - Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Cirurgia de urgência

Para o desfecho de taxa de cirurgia de urgência, a meta-análise mostrou uma diferença estatística na comparação entre o grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica e o grupo da terapia de injeção endoscópica isolada, favorecendo a terapia combinada, com um NNT de 16 (DR = -0,06, IC95% = -0,12 a -0,00), com uma heterogeneidade muito baixa entre os ensaios clínicos (I^2 = 2%) (Gráfico 52).

Gráfico 52 - Taxas de cirurgia de urgência, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



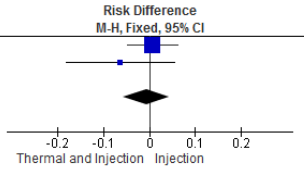
Mortalidade

Em relação à taxa de mortalidade, a meta-análise dos estudos não mostrou nenhuma diferença entre o grupo terapia de injeção endoscópica e o grupo termocoagulação e terapia de injeção endoscópica (DR = -0,01, IC95% = -0,06 a 0,04), sem heterogeneidade entre os estudos (I^2 = 0) (Gráfico 53).

Gráfico 53 - Taxas de mortalidade, comparando termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation and Injection Therapy Events	Total	Injection Therapy Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chung, 1997	8	136	7	134	80.8%	0.01 [-0.05, 0.06]	1997
Lin, 1999	1	32	3	32	19.2%	-0.06 [-0.18, 0.06]	1999
Total (95% CI)		**168**		**166**	**100.0%**	**-0.01 [-0.06, 0.04]**	
Total events	9		10				

Heterogeneity: Chi² = 1.09, df = 1 (P = 0.30); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 0.26 (P = 0.79)



5 DISCUSSÃO

A área da endoscopia terapêutica tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas, o que proporcionou a ampliação do arsenal disponível para a hemostasia endoscópica. A hemorragia digestiva decorrente da úlcera péptica ainda é uma situação de emergência muito frequente na prática médica, às vezes impondo um verdadeiro desafio técnico ao endoscopista, além da evidente morbimortalidade que acompanha esta condição. À medida que a terapêutica endoscópica avança e as novas técnicas se tornam mais acessíveis mundialmente, novos trabalhos deste relevante tema são publicados na tentativa de responder qual é o tratamento hemostático endoscópico mais adequado na atualidade para este tipo de paciente. Estes fatores possibilitaram a inclusão de um número significativo de ensaios clínicos randomizados nesta revisão sistemática. A maioria das meta-análises contou com uma quantidade expressiva de pacientes, e resultados de impacto foram encontrados e merecem ser discutidos

A terapia de injeção endoscópica foi frequentemente considerada como grupo controle, uma vez que é amplamente realizada provavelmente por causa da facilidade da sua utilização, sua disponibilidade e pela vasta experiência com a sua aplicação da maioria dos endoscopistas, e epinefrina diluída com glicose hipertônica é a solução mais comumente utilizada (Lu *et al.*, 2014). Quando esta técnica é comparada com a terapia combinada (seja

com o clipe metálico ou com a termocoagulação), as meta-análises estatisticamente favoreceram a terapia combinada. Curiosamente, ambas as combinações apresentaram melhores resultados nos mesmos desfechos, taxa de ressangramento e taxa de necessidade de cirurgia de urgência. Este fato pode levar à suposição de que a terapia de injeção endoscópica por si só é provavelmente tão eficaz quanto a sua combinação com outra modalidade na obtenção da hemostasia inicial, entretanto, os pacientes tratados com esta monoterapia apresentam taxas de ressangramento mais elevadas e uma maior necessidade de cirurgia de urgência, devido a um provável efeito efêmero desta terapêutica. Apesar do baixo número de estudos incluídos nesses grupos de comparação, os resultados encontrados pelas meta-análises são amplamente sustentados por revisões anteriores e muitos consensos, tais com: Barkun *et al.* (2003), Calvet *et al.* (2004), Laine e McQuaid (2009), Lu *et al.* (2014) e Vergara *et al.* (2014), e devem ser considerados pelo endoscopista ao enfrentar esta situação de emergência.

A comparação entre o grupo clipe metálico e o grupo terapia de injeção endoscópica (ambos como monoterapia) também gerou um resultado interessante. O clipe foi superior à terapia de injeção endoscópica quando se avalia a taxa de ressangramento, com um NNT de 7 (se considerados todos os estudos incluídos) ou 6 (na análise de subgrupo dos ensaios clínicos de qualidade metodológica mais elevada), o que significa dizer que a cada seis ou sete pacientes com HDA causada por úlcera péptica tratados com clipes metálicos, teremos um episódio de ressangramento a menos do que se os mesmos fossem tratados com terapia de injeção endoscópica. Este é um

resultado muito representativo que carrega uma alta confiabilidade e relevância clínica. O grupo clipe metálico também foi favorecido estatisticamente em relação ao grupo terapia de injeção endoscópica na necessidade de cirurgia de urgência, na análise que contém todos os estudos incluídos. Tal como apontado anteriormente, estes resultados podem ser devido ao efeito transitório da terapia de injeção endoscópica, quando utilizada como modalidade única.

Apesar da ausência de diferença estatística nos desfechos da comparação entre o grupo clipe metálico e o grupo que combinou a terapia de injeção endoscópica e a aplicação de clipes metálicos, consideramos esse resultado muito significativo e aplicável. Vale a pena lembrar que apenas três ensaios clínicos foram envolvidos neste grupo de comparação (dos quais, apenas um foi considerado como apresentando uma qualidade metodológica alta); no entanto, a heterogeneidade em todas as meta-análises foi baixa (variando entre 0 e 10%), o que significa que os resultados são provavelmente confiáveis. Em todos os desfechos analisados, rigorosamente nenhuma diferença foi encontrada na comparação entre os grupos. Na prática diária, o significado desses resultados é que a associação da injeção endoscópica não melhora a eficácia hemostática do uso isolado do clipe metálico. Estes resultados não servem para desaconselhar a utilização da terapia de injeção endoscópica; o endoscopista deve fazer uso desta terapia previamente à aplicação de clipes metálicos no caso de sentir a necessidade de fazê-lo, especialmente de maneira tática no caso de sangramento ativo expressivo, visando diminuir o sangramento e otimizar a aplicação dos clipes. Os resultados desta meta-análise atuam como apoio ao endoscopista que se

depara com a situação em que a aplicação do clipe metálico diretamente ao ponto de sangramento esteja favorável, sem que haja a necessidade da utilização prévia da terapia de injeção endoscópica, que muitas vezes pode dificultar e comprometer a aplicação do clipe.

Os resultados gerados pelas meta-análises da comparação entre clipe metálico e termocoagulação devem ser interpretados com cautela, por algumas razões. Em primeiro lugar, cinco ensaios clínicos participaram neste grupo de comparação, dos quais todos são considerados de alta qualidade metodológica; no entanto, existem três diferentes técnicas avaliadas no grupo da termocoagulação (*Heater probe* foi usado por Cipolletta *et al.*, (2001) e por Lin *et al.* (2002 e 2003), em seus dois estudos, Taghavi *et al.* (2009) aplicaram a coagulação com plasma de argônio, enquanto Arima *et al* (2010) estudaram modo de coagulação monopolar "*Soft*" com o uso de uma pinça fórceps de hemostasia). Outra variação entre os autores é que Lin *et al.* (2003) combinaram a injeção de epinefrina e o *heater probe* no grupo termocoagulação e Taghavi *et al.* (2009) aplicaram injeção de epinefrina em ambos os grupos (em combinação com a coagulação com plasma de argônio e com o clipe metálico). Estes fatores podem ter sido os responsáveis pelos níveis elevados de heterogeneidade apresentados na avaliação das taxas de hemostasia inicial e de ressangramento. Na análise da obtenção da hemostasia inicial, a heterogeneidade permaneceu considerável mesmo após a exclusão do estudo discrepante (Taghavi *et al.*, 2009) apontado pela *funnel plot* e esta análise favorece o grupo da termocoagulação sobre o grupo clipe metálico. Apesar de a alta heterogeneidade poder comprometer a confiabilidade desta análise, é valido discutir a respeito de alguns resultados negativos do clipe metálico ao alcançar a hemostasia inicial

encontrados na meta-análise. Este resultado reforça o conceito de que, em algumas situações, a aplicação de clipes metálicos não seja aconselhável (por exemplo, em úlceras crônicas, com base fibrosa e endurecida ou em posições desfavoráveis como a parede posterior do bulbo), como o próprio autor Lin *et al.* (2003) sugeriram em seu artigo que faz parte desta revisão sistemática. A análise das taxas de ressangramento [que apresentou uma heterogeneidade aceitável depois da realização do teste de sensibilidade, por meio da *funnel plot*, seguida pela exclusão dos dois ensaios clínicos discrepantes da análise: Cipolletta *et al.* (2001) e Arima *et al.* (2010)], da necessidade de cirurgia de urgência e das taxas de mortalidade demostrou ausência de diferença estatística entre o grupo clipe metálico e o grupo da termocoagulação. Como mencionado anteriormente, os resultados deste grupo de comparação devem ser considerados com prudência. Talvez uma solução para esta questão seria a publicação de um maior número de ensaios clínicos que confrontam estas modalidades; de modo que as meta-análises possam ser realizadas separadamente, de acordo com as técnicas utilizadas no grupo da termocoagulação (em vez de aglomerar diferentes técnicas no mesmo grupo).

O grupo de comparação que envolveu termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica foi o que apresentou o maior número de estudos (um total de 13 artigos, dos quais sete foram subagrupados como contendo uma qualidade metodológica superior). Se por um lado isso pode levar a resultados mais sólidos; por outro lado, a quantidade significativa de técnicas envolvidas em cada grupo (por exemplo, diferentes soluções aplicadas, como epinefrina, álcool, polidocanol e a combinação destes; e técnicas de termocoagulação variados como eletrocoagulação bipolar e

multipolar, *heater probe* e coagulação com plasma de argônio) poderia comprometer os resultados com altas taxas de heterogeneidade entre os estudos. Felizmente, os testes de sensibilidade realizados através das *funnel plot* foram capazes de encontrar os estudos discrepantes (que foram excluídos), diminuindo a heterogeneidade a zero em quase todas as meta-análises (exceto para a avaliação das taxas de mortalidade na análise de subgrupo, na qual a heterogeneidade foi de 13%), validando os resultados alcançados em cada desfecho. O estudo conduzido por Laine e Estrada, em 2002 aplicou solução salina no grupo da terapia de injeção endoscópica e foi considerado como um artigo discrepante na avaliação do ressangramento. Acreditamos que a injeção desta solução não deva ser considerada como uma boa opção de terapia de injeção endoscópica, porque o seu efeito pode ser limitado e breve (como foi corroborado pelos próprios resultados apresentados por Laine e Estrada, 2002). Não foram encontradas diferenças estatísticas em nenhuma das comparações realizadas entre o grupo da termocoagulação e o grupo da terapia de injeção endoscópica, indicando eficácias hemostáticas semelhantes quando realizadas como monoterapias.

A comparação entre a combinação de termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* o grupo da termocoagulação isolada contou com apenas dois ensaios clínicos (ambos os artigos apresentam alta qualidade metodológica). Além disso, esses estudos mostraram alguns resultados heterogêneos relativos à avaliação da hemostasia inicial e do ressangramento (I^2 = 51% e I^2 = 56%, respectivamente). A meta-análise favoreceu a técnica combinada ao avaliar as taxas de ressangramento, com um NNT de 9. Não houve diferença estatística na avaliação dos outros desfechos. Os resultados

encontrados nestas análises carecem de uma maior confiabilidade (pelas razões anteriormente descritas), à medida que mais estudos avaliando esta comparação são necessários para uma evidência mais sólida.

5.1 Limitações

Uma limitação recorrente em revisões sistemáticas é a ausência de informações integrais nos artigos incluídos. No caso desta revisão, a ausência de alguns dados nos estudos impede a realização de avaliações específicas (por exemplo, qual a melhor terapia em pacientes com úlceras com sangramento ativo, ou em determinada localização, ou ainda qual é a terapêutica mais adequada em pacientes usuários de drogas anticoagulantes, etc.).

Outra limitação da revisão reside no grupo de comparação que confronta o clipe metálico e a termocoagulação. Conforme já descrito anteriormente existem três diferentes técnicas avaliadas no grupo da termocoagulação além do uso combinado de injeção de epinefrina por alguns autores. Os elevados valores de heterogeneidade apresentados neste grupo podem ser justificados por estes fatores, que impediram uma adequada comparação entre estas formas de terapêutica.

Apesar de cada artigo demonstrar equivalência e comparabilidade entre pacientes pertencentes a cada grupo de comparação incluído no determinado estudo, deve ser levado em consideração que, em uma revisão sistemática, agrega-se pacientes heterogêneos e, por isso, os resultados obtidos de uma meta-análise não devem ser considerados como absolutos.

As avaliações de risco de viés e os testes de sensibilidade (por meio das *funnel plot*) atuam no sentido de atenuar esta heterogeneidade, entretanto ela não deve ser considerada como eliminada, especialmente em um tema tão amplo e complexo como o sangramento da úlcera péptica, em que múltiplos fatores interferem diretamente nos desfechos, como características clínicas dos pacientes, uso de drogas anticoagulantes, características da úlcera que indicam ser de determinada etiologia de evolução mais aguda ou com base mais endurecida, conotando evolução crônica ou recidivante, presença de sangramento ativo ou não, localização da úlcera, entre outros fatores. Por outro lado, esta revisão sistemática revelou resultados bem aplicáveis, provavelmente com boa correlação entre resposta epidemiológica e aplicabilidade clínica, como a utilização isolada de clipes metálicos em situações favoráveis ao clipe e o uso da combinação de terapia de injeção endoscópica com uma técnica de termocoagulação como alternativa em circunstâncias adversas ao clipe. Estas práticas clínicas já foram incorporadas ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.2 Perspectivas Futuras

Quanto às novas tecnologias emergentes (pós hemostáticos tópicos e clipes *over-the-scope*), ensaios clínicos randomizados que as estudam estão sob curso e futuras revisões deste tópico devem incluí-las em sua análise conforme os resultados são publicados.

6 CONCLUSÕES

A primeira conclusão desta revisão sistemática é que a terapia de injeção endoscópica não deve ser utilizada isoladamente no tratamento da hemorragia digestiva alta causada por úlcera péptica, uma vez que sua combinação com o clipe metálico ou com um método de termocoagulação produz melhores resultados hemostáticos.

A aplicação de clipes metálicos é superior à terapia de injeção endoscópica como monoterapias, e a associação da injeção endoscópica não melhora a eficácia hemostática do uso isolado do clipe metálico.

Como modalidade única, uma técnica de termocoagulação tem uma eficácia hemostática semelhante à da utilização da terapia de injeção endoscópica, e a combinação destas modalidades parece ser superior ao emprego de uma técnica de termocoagulação sozinha.

Com base no que foi apresentado por esta revisão sistemática, recomendamos a aplicação de clipes metálicos ou o uso combinado de uma terapia de injeção endoscópica com um método de termocoagulação para o tratamento de pacientes que apresentam hemorragia digestiva alta causada por úlcera péptica.

7 ANEXOS

Anexo A - Formulário padronizado Para análise crítica dos estudos selecionados

1) População incluída e excluída
2) Métodos de randomização e alocação dos pacientes
3) Intervenção, Controle e cegamento
4) Desfecho primário e período de seguimento
5) Desfechos secundários
6) Cálculo amostral e população randomizada
7) Análise dos dados (Intervenção *versus* Controle)
8) Perdas, migrações e diferenças prognósticas

RESULTADOS

Desfechos	**nei/n**	**nec/n**	**RAI**	**RAC**	**RRA/ARA**	**NNT/NND**	**IC95%**
Hemostasia inicial							
Ressangramento							
Cirurgia de urgência							
Mortalidade							

n: número de pacientes analisados; nei: número de eventos no grupo intervenção; nec: número de eventos no grupo controle; RAI: risco absoluto no grupo intervenção; RAC: risco absoluto no grupo controle; RRA: redução do risco absoluto; ARA: aumento do risco absoluto; NNT: número necessário para tratamento; NND: número necessário para o dano; IC 95%: intervalo de confiança de 95%

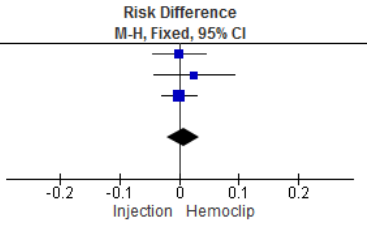
Anexo B - Gráficos complementares da análise de subgrupo contendo apenas os ensaios clínicos de maior qualidade metodológica)

Clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

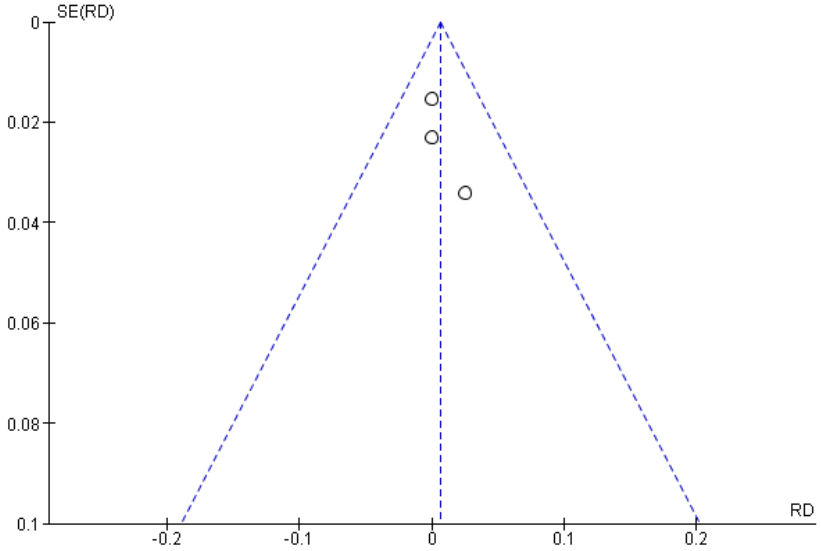
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Shimoda, 2003	42	42	42	42	28.3%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Chou, 2003	39	39	39	40	26.7%	0.03 [-0.04, 0.09]	2003
Ljubicic, 2012	50	50	100	100	45.0%	0.00 [-0.03, 0.03]	2012
Total (95% CI)		**131**		**182**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.03]**	
Total events	131		181				

Heterogeneity: Chi² = 0.56, df = 2 (P = 0.76); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)



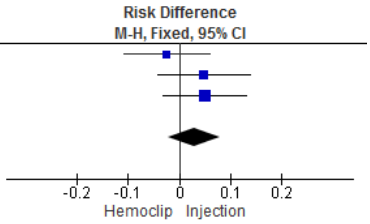
Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando hemostasia inicial comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica



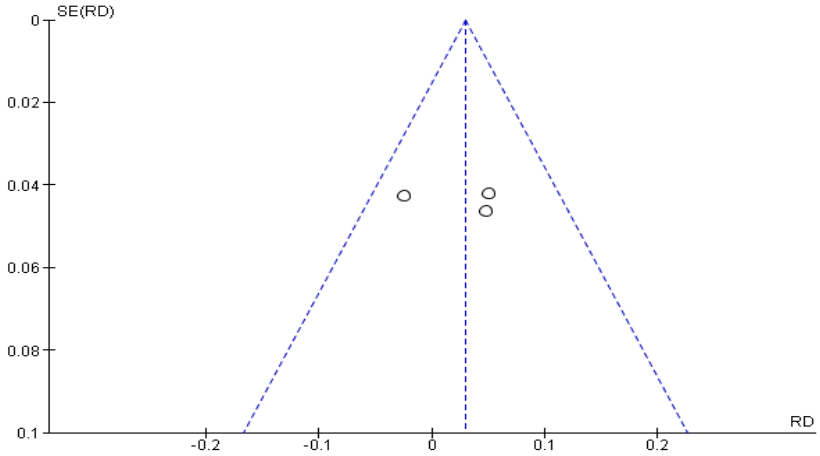
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando mortalidade comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Hemoclip Events	Hemoclip Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chou, 2003	1	39	2	40	26.7%	-0.02 [-0.11, 0.06]	2003
Shimoda, 2003	3	42	1	42	28.3%	0.05 [-0.04, 0.14]	2003
Ljubicic, 2012	4	50	3	100	45.0%	0.05 [-0.03, 0.13]	2012
Total (95% CI)		**131**		**182**	**100.0%**	**0.03 [-0.02, 0.08]**	
Total events	8		6				

Heterogeneity: Chi² = 1.98, df = 2 (P = 0.37); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando mortalidade comparando clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

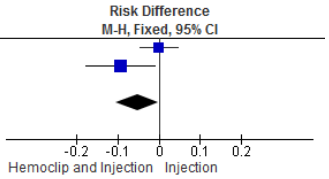


Clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

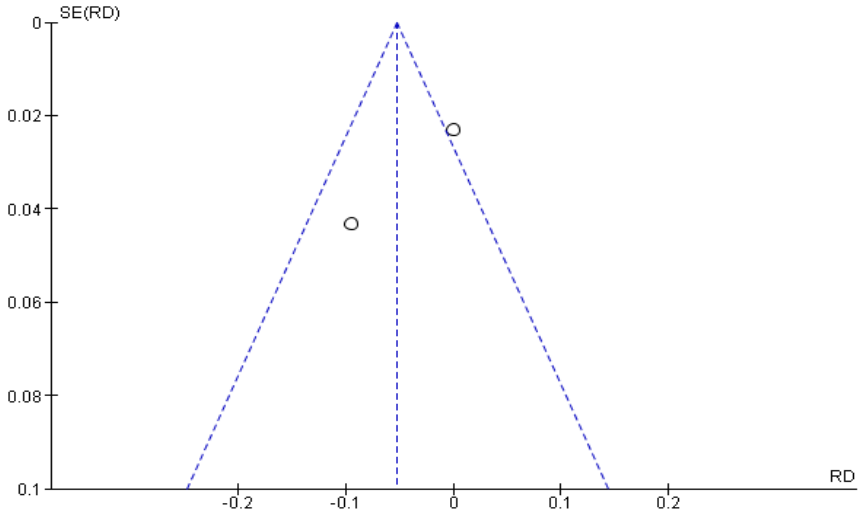
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Hemoclip and Injection therapy Events	Total	Injection Therapy Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Shimoda, 2003	0	42	0	42	44.4%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Lo, 2006	0	52	5	53	55.6%	-0.09 [-0.18, -0.01]	2006
Total (95% CI)		**94**		**95**	**100.0%**	**-0.05 [-0.10, -0.00]**	
Total events	0		5				

Heterogeneity: Chi² = 6.08, df = 1 (P = 0.01); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)



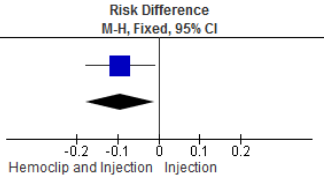
Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando cirurgia de urgência comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo o artigo discrepante

Study or Subgroup	Hemoclip and Injection therapy Events	Total	Injection Therapy Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Shimoda, 2003	0	42	0	42	0.0%	0.00 [-0.05, 0.05]	2003
Lo, 2006	0	52	5	53	100.0%	-0.09 [-0.18, -0.01]	2006
Total (95% CI)		**52**		**53**	**100.0%**	**-0.09 [-0.18, -0.01]**	
Total events	0		5				

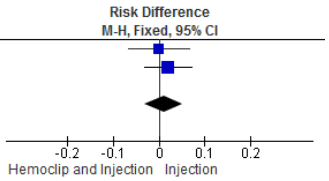
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.18 (P = 0.03)



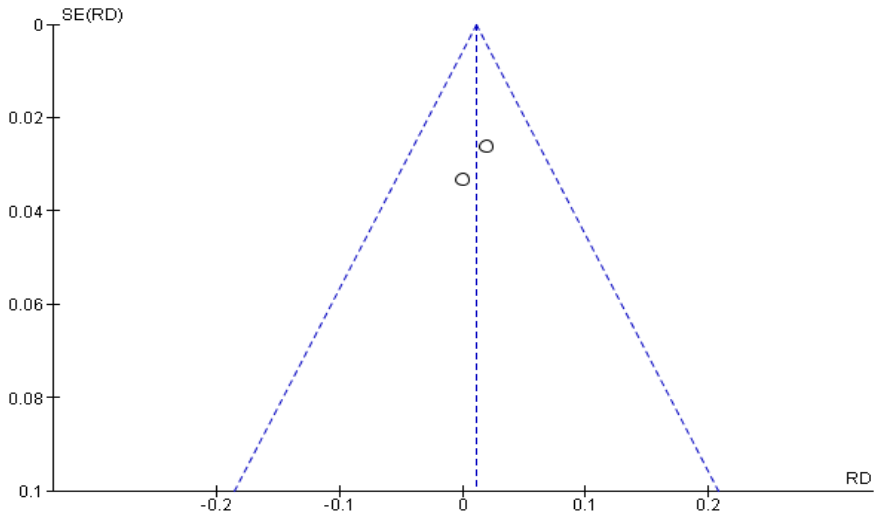
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando mortalidade comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Hemoclip and Injection therapy Events	Total	Injection Therapy Events	Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Shimoda, 2003	1	42	1	42	44.4%	0.00 [-0.07, 0.07]	2003
Lo, 2006	1	52	0	53	55.6%	0.02 [-0.03, 0.07]	2006
Total (95% CI)		**94**		**95**	**100.0%**	**0.01 [-0.03, 0.05]**	
Total events	2		1				

Heterogeneity: Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)



Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando mortalidade comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

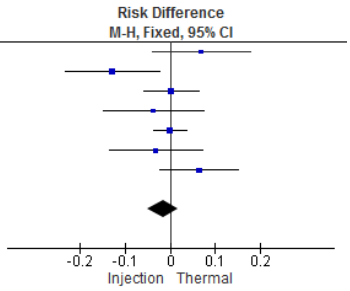


Termocoagulação *Versus* Terapia de Injeção Endoscópica

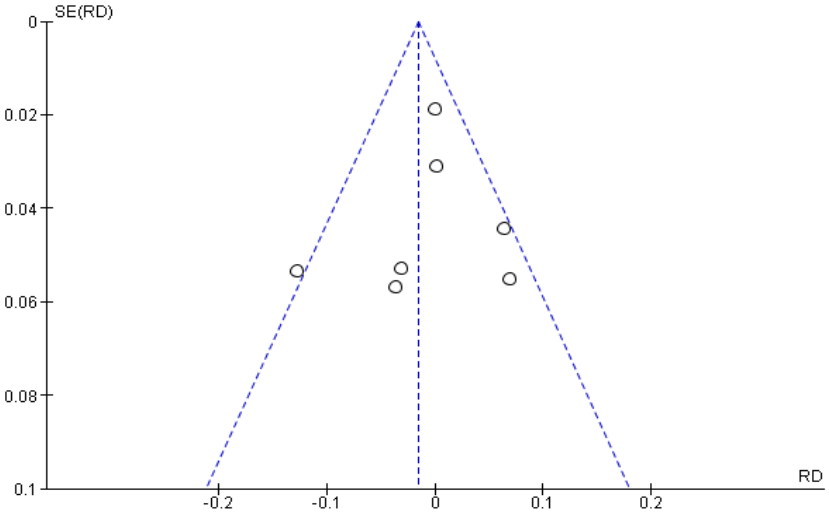
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando hemostasia inicial comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	31	31	27	29	9.3%	0.07 [-0.04, 0.18]	1990
Chung, 1991	53	64	65	68	20.4%	-0.13 [-0.23, -0.02]	1991
Panés, 1991	63	65	60	62	19.6%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Waring, 1991	27	29	30	31	9.3%	-0.04 [-0.15, 0.07]	1991
Llach, 1996	53	53	51	51	16.1%	0.00 [-0.04, 0.04]	1996
Lin, 1999	30	32	31	32	9.9%	-0.03 [-0.13, 0.07]	1999
Laine, 2002	51	52	44	48	15.4%	0.06 [-0.02, 0.15]	2002
Total (95% CI)		**326**		**321**	**100.0%**	**-0.02 [-0.05, 0.02]**	
Total events	308		308				

Heterogeneity: Chi² = 11.32, df = 6 (P = 0.08); I² = 47%
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)



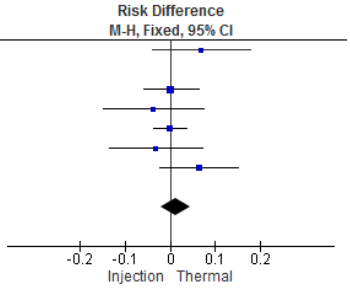
Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando hemostasia inicial comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica



Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando hemostasia inicial comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica, excluindo Chung *et al.* (1991)

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	31	31	27	29	11.6%	0.07 [-0.04, 0.18]	1990
Chung, 1991	53	64	65	68	0.0%	-0.13 [-0.23, -0.02]	1991
Panés, 1991	63	65	60	62	24.7%	0.00 [-0.06, 0.06]	1991
Waring, 1991	27	29	30	31	11.6%	-0.04 [-0.15, 0.07]	1991
Llach, 1996	53	53	51	51	20.2%	0.00 [-0.04, 0.04]	1996
Lin, 1999	30	32	31	32	12.4%	-0.03 [-0.13, 0.07]	1999
Laine, 2002	51	52	44	48	19.4%	0.06 [-0.02, 0.15]	2002
Total (95% CI)		**262**		**253**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.05]**	
Total events	255		243				

Heterogeneity: Chi² = 4.44, df = 5 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)

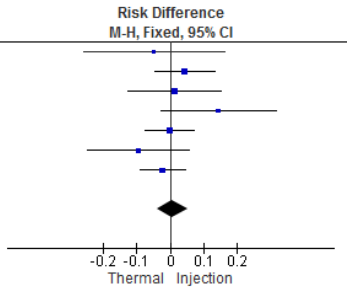


Termocoagulação *Versus* Terapia de Injeção Endoscópica

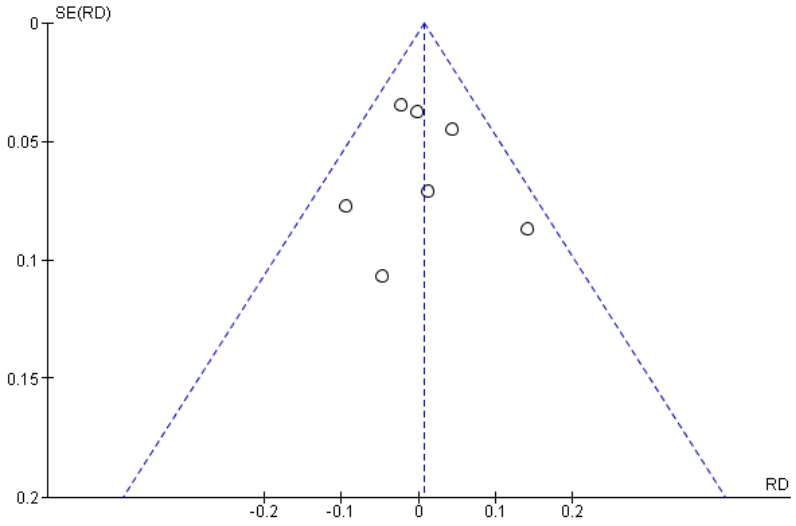
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando cirurgia de urgência comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	6	31	7	29	9.3%	-0.05 [-0.26, 0.16]	1990
Panés, 1991	6	65	3	62	19.6%	0.04 [-0.04, 0.13]	1991
Chung, 1991	14	64	14	68	20.4%	0.01 [-0.13, 0.15]	1991
Waring, 1991	6	29	2	31	9.3%	0.14 [-0.03, 0.31]	1991
Llach, 1996	2	53	2	51	16.1%	-0.00 [-0.08, 0.07]	1996
Lin, 1999	2	32	5	32	9.9%	-0.09 [-0.24, 0.06]	1999
Laine, 2002	1	52	2	48	15.4%	-0.02 [-0.09, 0.05]	2002
Total (95% CI)		**326**		**321**	**100.0%**	**0.01 [-0.04, 0.05]**	
Total events	37		35				

Heterogeneity: Chi² = 5.83, df = 6 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)



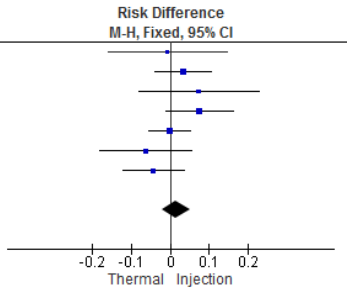
Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando cirurgia de urgência comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica



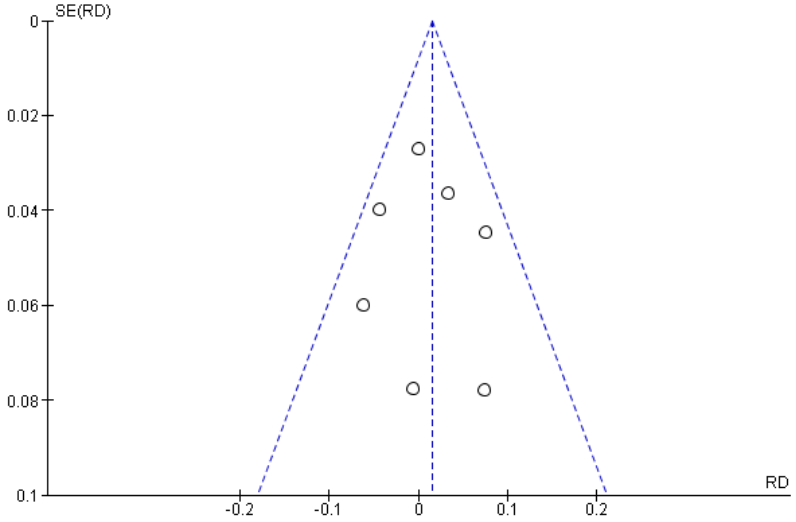
Análise de subgrupo dos ensaios clínicos com maior qualidade metodológica, avaliando mortalidade comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

Study or Subgroup	Thermal Coagulation Events	Thermal Coagulation Total	Injection Therapy Events	Injection Therapy Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Laine, 1990	3	31	3	29	9.3%	-0.01 [-0.16, 0.15]	1990
Chung, 1991	4	64	2	68	20.4%	0.03 [-0.04, 0.10]	1991
Waring, 1991	4	29	2	31	9.3%	0.07 [-0.08, 0.23]	1991
Panés, 1991	7	65	2	62	19.6%	0.08 [-0.01, 0.16]	1991
Llach, 1996	1	53	1	51	16.1%	-0.00 [-0.05, 0.05]	1996
Lin, 1999	1	32	3	32	9.9%	-0.06 [-0.18, 0.06]	1999
Laine, 2002	1	52	3	48	15.4%	-0.04 [-0.12, 0.03]	2002
Total (95% CI)		**326**		**321**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.05]**	
Total events	21		16				

Heterogeneity: Chi² = 6.87, df = 6 (P = 0.33); I² = 13%
Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)



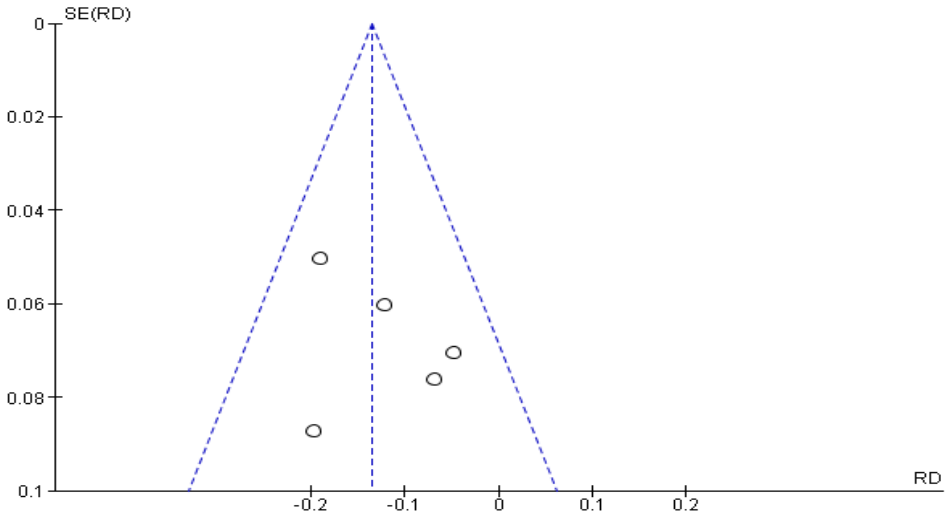
Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando mortalidade comparando termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica



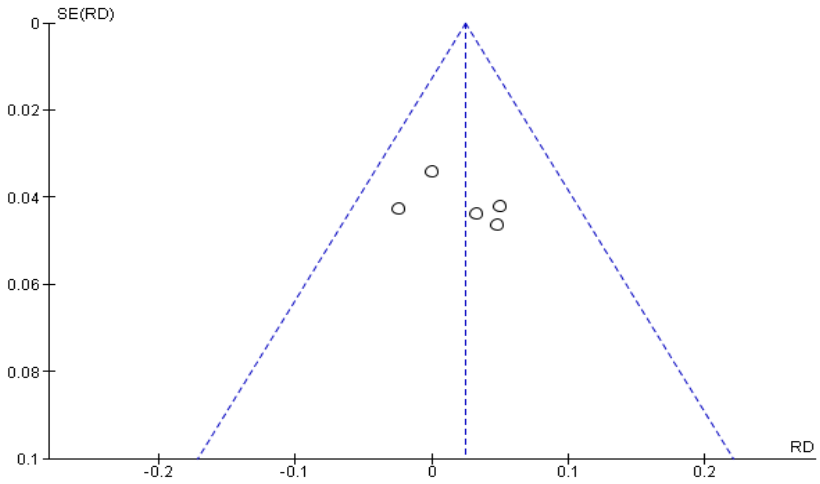
Anexo C - Gráficos em funil relacionados às análises com baixa heterogeneidade

Clipe metálico versus terapia de injeção endoscópica

Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

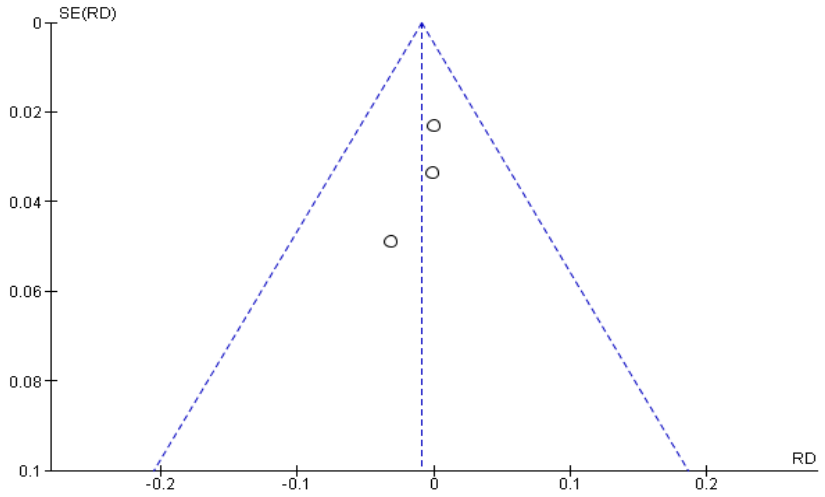


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação clipe metálico *versus* terapia de injeção endoscópica

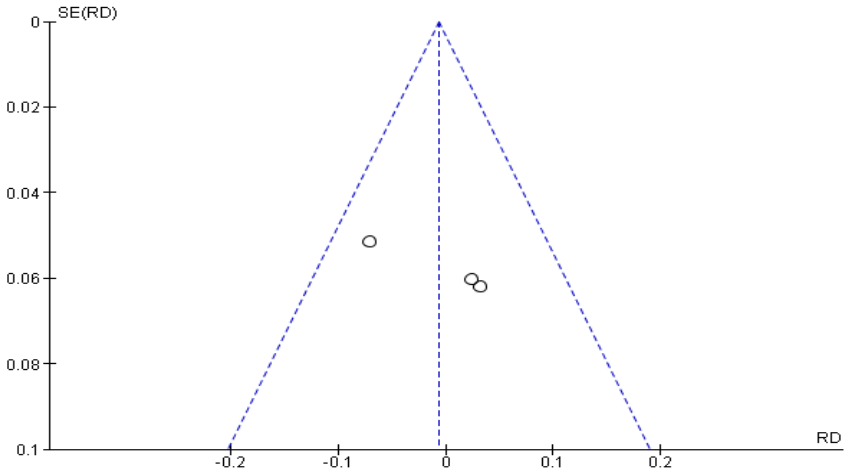


Clipe metálico versus clipe metálico e terapia de injeção endoscópica

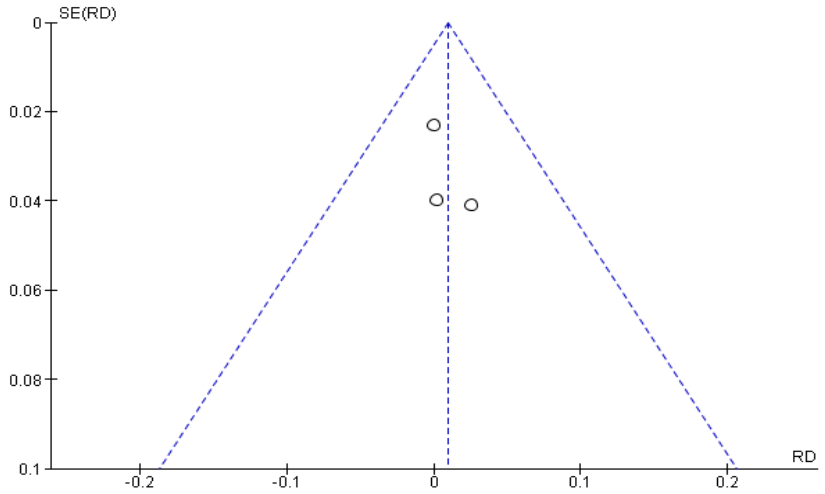
Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



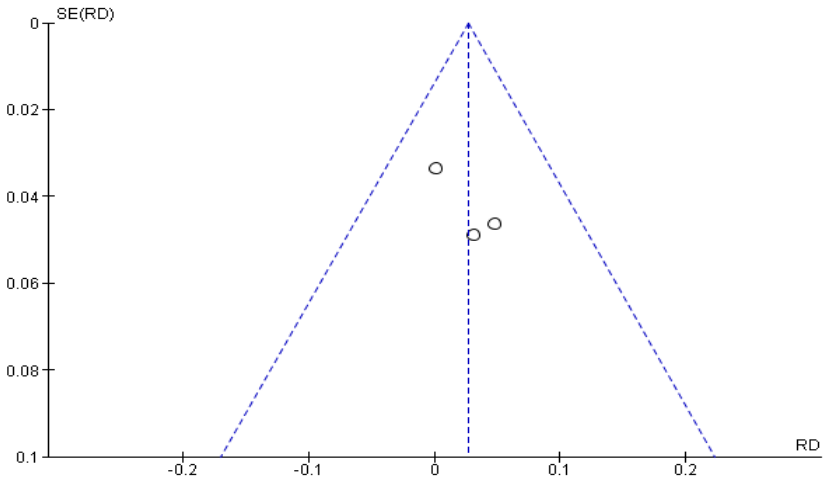
Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica



Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica

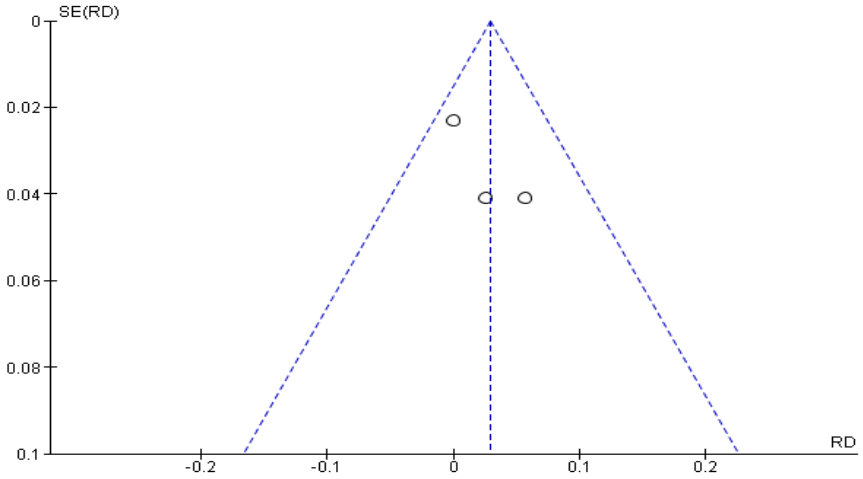


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação clipe metálico *versus* clipe metálico e terapia de injeção endoscópica

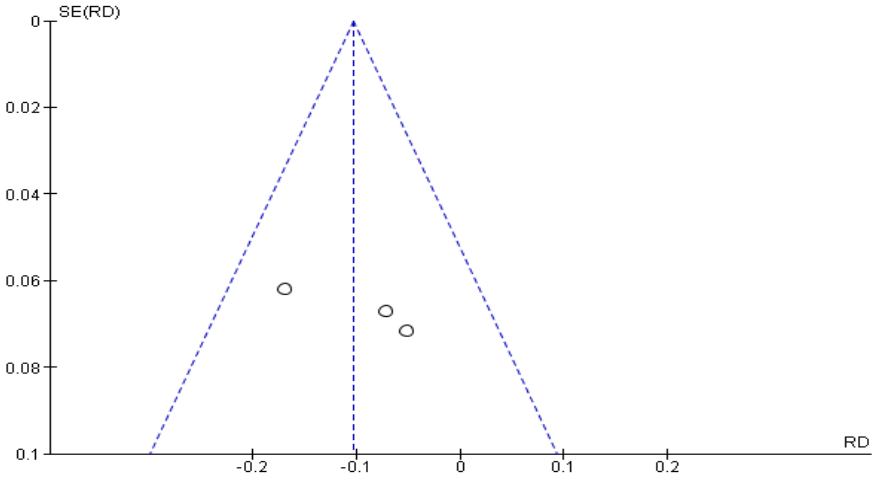


Clipe metálico e terapia de injeção endoscópica versus terapia de injeção endoscópica

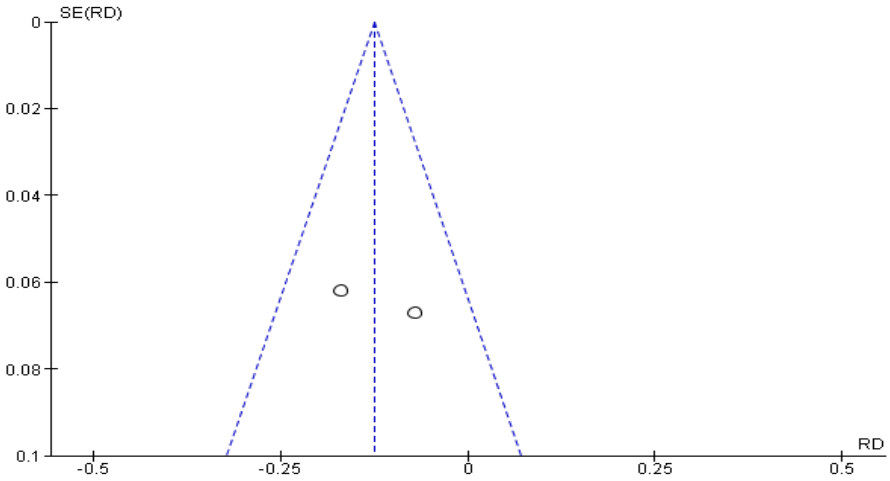
Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



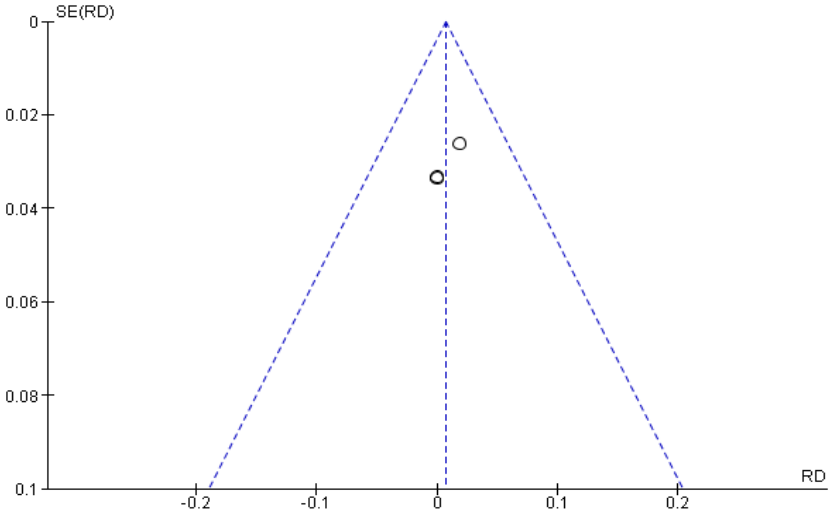
Distribuição dos ensaios clínicos avaliando ressangramento na comparação clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Distribuição dos ensaios clínicos subagrupados avaliando ressangramento comparando clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

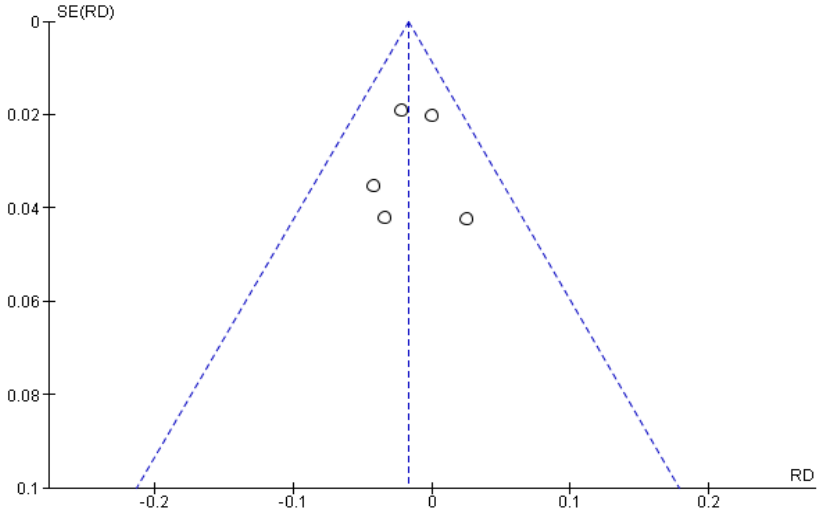


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação clipe metálico e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica

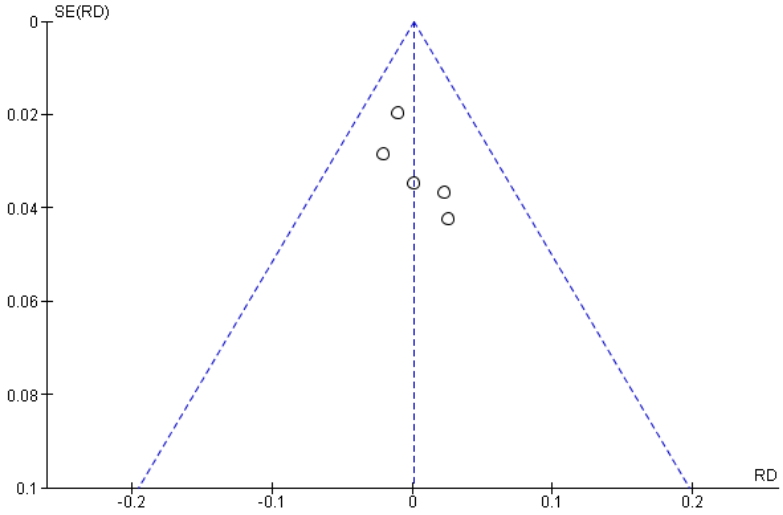


Clipe metálico versus termocoagulação

Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação

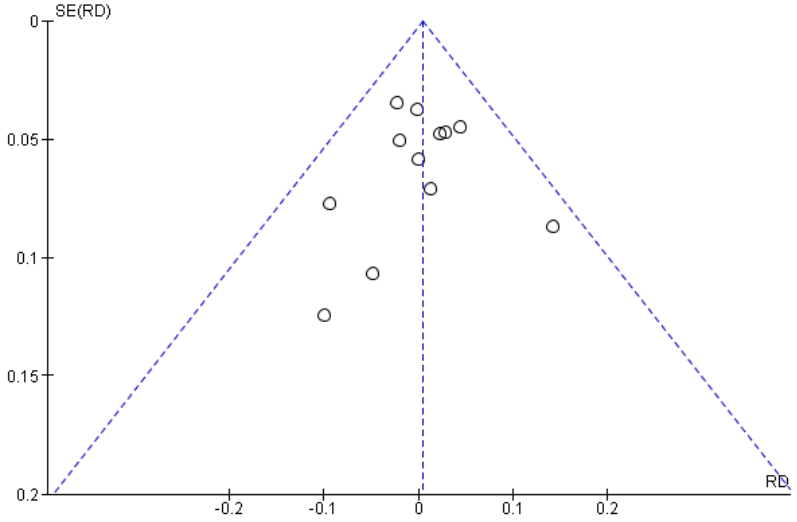


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação clipe metálico *versus* termocoagulação

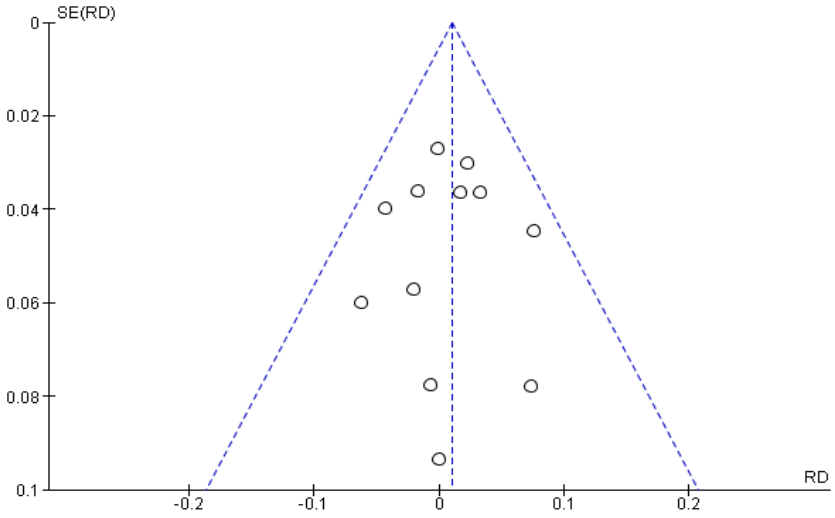


Termocoagulação Versus Terapia de Injeção Endoscópica

Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

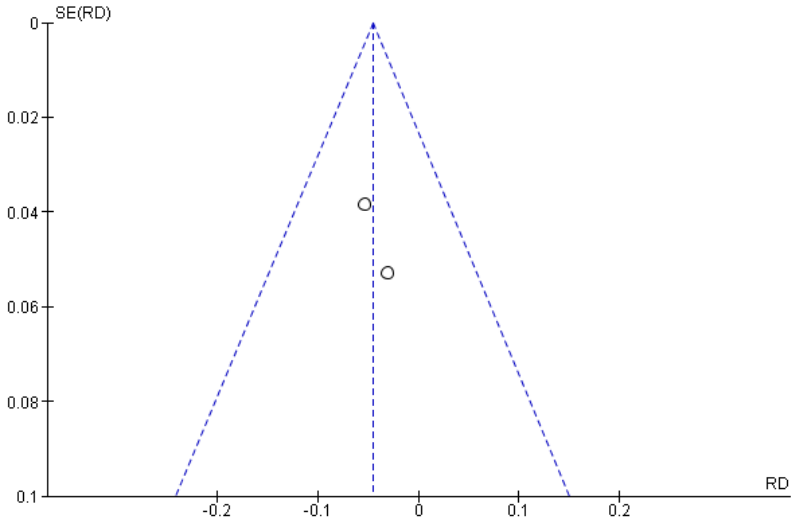


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação termocoagulação *versus* terapia de injeção endoscópica

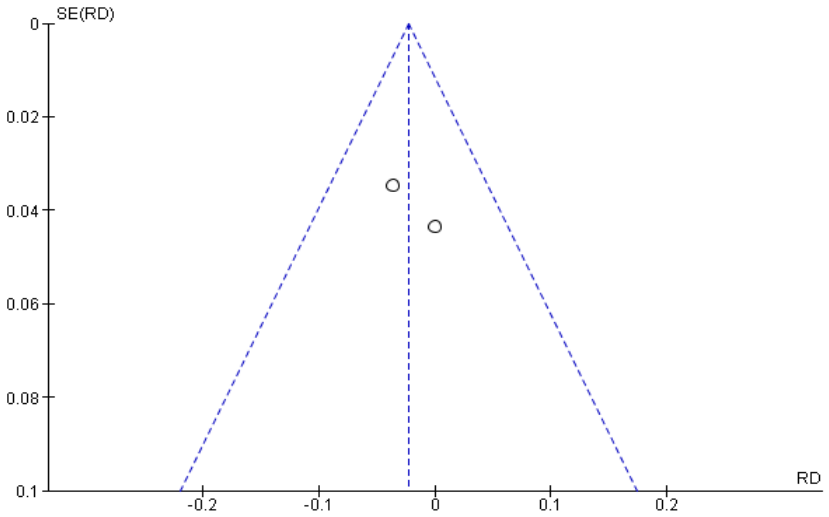


Termocoagulação versus Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

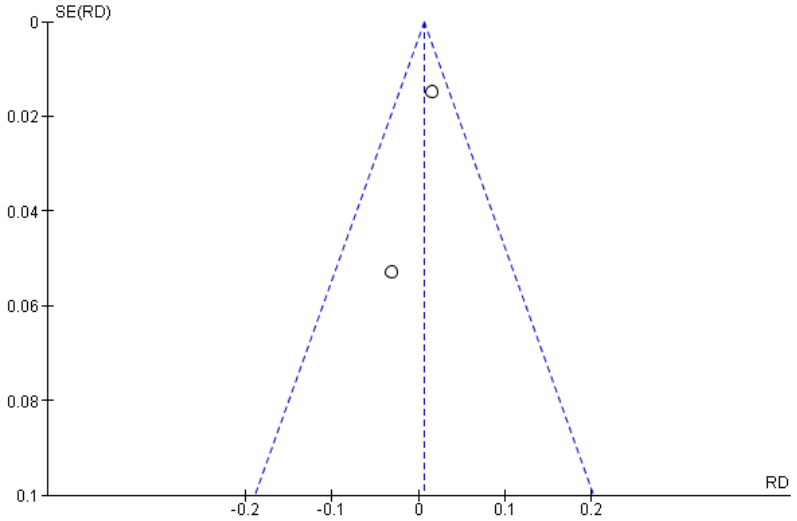


Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação termocoagulação *versus* termocoagulação e terapia de injeção endoscópica

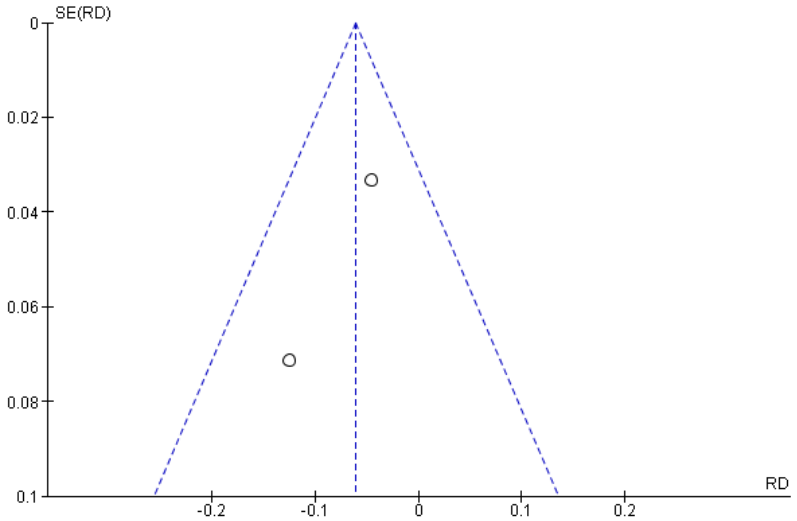


Termocoagulação e terapia de injeção endoscópica versus terapia de injeção endoscópica

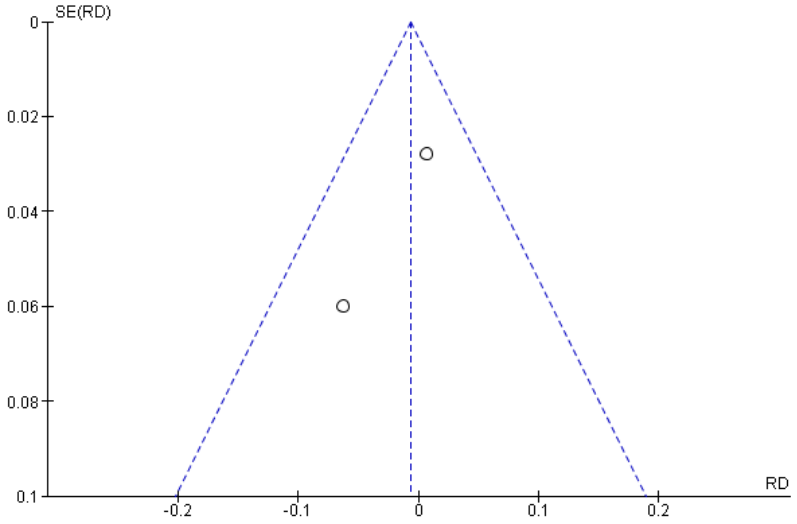
Distribuição dos ensaios clínicos avaliando hemostasia inicial na comparação termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Distribuição dos ensaios clínicos avaliando cirurgia de urgência na comparação termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



Distribuição dos ensaios clínicos avaliando mortalidade na comparação termocoagulação e terapia de injeção endoscópica *versus* terapia de injeção endoscópica



8 REFERÊNCIAS

Aabakken L. Endoscopic haemostasis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22(5):899-927.

Al Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Taweel T, Barkun A. State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2013; 19(5):195-204.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Guide line: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:497-504.

Arima S, Sakata Y, Ogata S, Tominaga N, Tsuruoka N, Mannen K, Shiraishi R, Shimoda R, Tsunada s, Sakata H, Iwakiri R, Fujimoto K. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*. 2010; 45(5):501-5.

Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2003; 139:843-57.

Barkun AN, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69:786-99.

Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Piscopo R, Orsini L, Cipolletta L. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(6):910-5.

Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: Case ascertainment study. *BMJ*.1997; 315:510-4.

Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, Bracy WP, Fleischer DE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(1):1-6.

Blocksom JM, Tokioka S, Sugawa C. Current therapy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc*. 2004; 18:186-92.

Calvet X, Vergara M, Brullet E. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004; 126(2):441–50.

Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin North Am*. 2008; 92:491-509.

Cappell MS. Gastrointestinal bleeding associated with myocardial infarction. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29(2):423-44.

Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(4):214-29.

Chou YC, Hsu PI, Lai KH, Lo CC, Chan HH, Lin CP, Chen WC, Shie CB, Wang EM, Chou NH, chen W, Lo GH. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57(3):324-8.

Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Comparison of endoscopic injection therapy versus the heater probe in major peptic ulcer haemorrhage. *Gut*. 1992; 33(9):1159-61.

Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49(1):13-8.

Chung SC, Leung JW, Sung JY, Lo KK, Li AK. Injection or heat probe for bleeding ulcer. *Gastroenterology*. 1991; 100(1):33-7.

Chung SS, Lau JY, Sung JJ, Chan AC, Lai CW, Ng EK, Chan FK, Yung MY, Li AK. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ*. 1997; 314(7090):1307-11.

Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM, Meucci C. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(2):147-51.

Gevers AM, De Goede E, Simoens M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(4):466-9.

Giday SA, Kim Y, Krishnamurty DM, Ducharme R, Liang DB, Shin EJ, Dray X, Hutcheon D, Moskowitz K, Donatelli G, Rueben D, Canto MI, Ikolo P, Kalloo AN. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy*. 2011; 43(4):296-9.

Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med*. 2008; 359(9):928-37.

Gralnek IM, Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Jensen ME, Cheng S, Gorbein J, Freeman ML, Machicado GA, Smith J, Sue M, Kominski G. An economic analysis of patients with active arterial peptic ulcer hemorrhage treated with endoscopic heater probe, injection sclerosis, or surgery in a prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 1997; 46(2):105-12.

Gralnek M, Jensen DM, Gorbein J, Kovacs TO, Jutabha, R, Freeman ML, King J, Jensen ME, Cheng s, Machicado GA, Smith JAm, Randall GM, Sue M. Clinical and economic outcomes of individuals with severe peptic ulcer hemorrhage and nonbleeding visible vessel: an analysis of two prospective clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(11):2047-53.

Grgov S, Radovanović-Dinić B, Tasić T. Could application of epinephrine improve hemostatic efficacy of hemoclips for bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70(9):824-9.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327:557-560.

Imperiale TF, Dominitz JA, Provenzale DT, Boes LP, Rose CM, Bowers JC, Musick BS, Azzouz F, Perkins SM. Predicting poor outcome from acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2007; 167(12):1291-6.

Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*. 1996; 17(1):1-12.

Jairath V, Barkun AN. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2012; 61(9):1246-9

Jensen DM, Machicado GA. Hemoclipping of chronic canine ulcers: a randomized, prospective study of initial deployment success, clip retention rates, and ulcer healing. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70(5):969-75.

Johnson JH. Endoscopic risk factors for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc*. 1990; 36(5):16-20.

Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, Polymeros D, Kalli T, Misailidis N, Ladas SD. Argon plasma coagulation has a long-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis. *Endoscopy*. 2009; 41(6):529-31.

Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011; 21(4):681-96.

Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic treatment of ulcer bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10(2):143-8.

Kovacs TO. Management of upper gastrointestinal bleeding. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10:535-42.

Laine L, Estrada R. Randomized trial of normal saline solution injection versus bipolar electrocoagulation for treatment of patients with high-risk bleeding ulcers: is local tamponade enough? *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(1):6-10.

Laine L, Long GL, Bakos GJ, Vakharia OJ, Cunningham C. Optimizing bipolar electrocoagulation for endoscopic hemostasis: assessment of factors influencing energy delivery and coagulation. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(3):502-8.

Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidencebased approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(1):33-47.

Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(8):1190-5.

Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective, randomized trial. *Gastroenterology*. 1990; 99(5):1303-6.

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

Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(9):2250-4.

Lin HJ, Lee FY, Kang WM, Tsai YT, Lee SD, Lee CH. Heat probe thermocoagulation and pure alcohol injection in massive peptic ulcer haemorrhage: a prospective, randomised controlled trial. *Gut*. 1990; 31(7):753-7.

Lin HJ, Perng CL, Sun IC, Tseng GY. Endoscopic haemoclip versus heater probe thermocoagulation plus hypertonic saline-epinephrine injection for peptic ulcer bleeding. *Dig Liver Dis*. 2003; 35(12):898-902.

Lin HJ, Tsai YT, Lee SD, Lai KH, Lee FY, Lin CY, Lee CH. A prospectively randomized trial of heat probe thermocoagulation versus pure alcohol injection in nonvariceal peptic ulcer hemorrhage. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83(3):283-6.

Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut*. 1999; 44(5):715-9.

Ljubicic N, Budimir I, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D, Pavic T. Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(18):2219-24.

Ljubicic N, Supanc V, Vrsalovic M. Efficacy of endoscopic clipping for actively bleeding peptic ulcer: comparison with polidocanol injection therapy. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51(56):408-12.

Llach J, Bordas JM, Salmerón JM, Panés J, García-Pagán JC, Feu F, Navasa M, Mondelo F, Piqué JM, Mas A, Terés J, Rodés J. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 1996; 43(2 Pt 1):117-20.

Lo CC, Hsu PI, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, Chen WC, Wu CJ, Yu HC, Cheng JS, Lai KH. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(6):767-73.

Lu Y, Chen YI, Barkun A. Endoscopic Management of Acute Peptic Ulcer Bleeding. G*astroenterol Clin North Am*. 2014; 43(4):677-705.

Marques SB, Mattar R, Artifon EL, Sakai P, Carrilho FJ. High prevalence of duodenal ulcer in a tertiary care hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2011; 48(3):171-4.

Panés J, Viver J, Forné M. Randomized comparison of endoscopic microwave coagulation and endoscopic sclerosis in the treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 1991; 37(6):611-6.

Park WG, Yeh RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66(2):343-54.

Pedroto I, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T. Is timely endoscopy the answer for cost-effective management of acute upper gastrointestinal bleeding? *Endoscopy*. 2012; 44:721-722.

Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*. 1995; 311:222-6.

Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H, Ogata S, Kikkawa A, Ootani H, Tsunada s, Fujimito K. Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(10):2198-202.

Simoens M, Rutgeerts P. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(1):121-133.

Skok P, Krizman I, Skok M. Argon plasma coagulation versus injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage - a prospective, controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51(55):165-70.

Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, von Holtein CS, Oberg s, Brullet e, Schmidt PN, Igbal T, Mangiavillano B, Masci E, Prat F, Morris AJ. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(10):89-92.

Sollano JD, Ang VN, Moreno JA. Endoscopic hemostasis of bleeding peptic ulcers: 1:10000 adrenalin injection vs. 1:10000 adrenalin +1% aethoxysclerol injection vs. heater probe. *Gastroenterol Jpn*. 1991; 26(3):83-5.

Sung J. Best endoscopic hemostasis for ulcer bleeding: Is there such a treatment? *Gastrointest Endosc*. 2006; 63:774-5.

Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy*. 2011; 43(4):291-5.

Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SM, Eshraghian A, Eghbali H, Dehghani SM, Ahmadpour B, Saberifiroozi M. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol*. 2009; 23(10):699-704.

Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13; 10.

Waring JP, Sanowski RA, Sawyer RL, Woods CA, Foutch PG. A randomized comparison of multipolar electrocoagulation and injection sclerosis for the treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37(3):295-8.

Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis G. A prospective characterization of upper gastrointestinal hemorrhage presenting with hematochezia. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:231-5.

Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:568-73.

Yusoff I, Brennan F, Ormonde D, Laurence B. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy*. 2002; 34(5):407-10.