MARTIN ANDRES CORONEL CORDERO

**A eficácia dos diferentes tratamentos endoscópicos
versus métodos simulados, farmacológicos ou cirúrgicos
para a doença crônica por refluxo gastroesofágico:
revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux
de Moura

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cordero, Martin Andres Coronel

A eficácia dos diferentes tratamentos
endoscópicos versus métodos simulados, farmacológicos
ou cirúrgicos para a doença crônica por refluxo
gastroesofágico : revisão sistemática e metanálise
/ Martin Andres Coronel Cordero. -- São Paulo, 2021.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Endoscopia do sistema digestório
2.Refluxo gastroesofágico 3.Procedimentos
cirúrgicos minimamente invasivos 4.Revisão
sistemática 5.Metanálise

USP/FM/DBD-212/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao meu pai, à minha mãe e aos meus avôs, meus maiores exemplos, a base da minha formação como pessoa e como profissional, motivo maior de todas as minhas conquistas.

A meu irmão, pelo apoio de sempre e pela amizade.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutores Ivan Cecconelo, Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque e Flair Carrilho, responsáveis pelo grande desenvolvimento do Departamento de Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, orientador e mestre, por todos os ensinamentos que contribuíram para confecção desta tese e na minha formação como endoscopista.

Ao Prof. Dr. Wanderlei Marques Bernardo, por todo o conhecimento estatístico transmitido e apoio na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelos ensinamentos e constante estímulo à pesquisa.

A todos os preceptores e assistentes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, do serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Estadual de Campinas e do serviço de Clínica Médica do Hospital João XXIII, por todos o conhecimento transmitidos.

Aos meus avós, Alfonso Cordero, Guillermina Garate, Cornelio Coronel (*in memoriam*) e Lastenia Mosquera (*in memoriam*), por todo carinho e formação da base do caráter familiar.

Aos meus tios e tias, primos e primas, pelo carinho de sempre.

Aos meus amigos de faculdade e residência, por todo o apoio e companheirismo ao longo de todas as etapas da minha formação.

À Maria Helena Vargas, pela atenção, disponibilidade e pelo zelo na estruturação dessa dissertação.

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Técnicas Endoscópicas e Materiais	5
1.1.1	Técnicas de sutura ou plicatura endoluminal da junção gastresofágica.....	5
1.1.1.1	Fundoplicatura transoral sem incisão.....	5
1.1.1.2	Dispositivo endoscópico de plicatura - NDO Plicator®	7
1.1.1.3	Dispositivo endoscópico de sutura EndoCinch®	8
1.1.1.4	Fundoplicatura anterior endoluminal - Sistema Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE®).....	9
1.1.2	Terapia térmica de ablação por radiofrequência do esfíncter esofágico inferior - Sistema Stretta®	10
1.1.3	Injeção ou implantação de biopolímeros ou próteses na JGE.....	12
1.1.3.1	Injeção de biopolímeros - Enteryx®	12
1.1.3.2	Técnica de implante de prótese de hidrogel - Getekeeper®	13
2	OBJETIVO	15
3	MÉTODOS.....	17
3.1	Protocolo, Registro e Aprovação em Comitê de Ética	18
3.2	CrITÉRIOS de Elegibilidade	19
3.2.1	CrITÉRIOS de inclusão	19
3.2.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	19
3.3	Estratégia de Busca.....	20
3.3.1	Estratégia <i>Patients, Intervention, Control, Outcomes</i> (PICO).....	20
3.3.2	Bases de dados	20
3.3.3	Descritores	21
3.4	Seleção dos Estudos.....	21
3.5	Extração de Dados	22
3.6	Desfechos.....	22
3.7	Avaliação do Risco de Vieses e Qualidade dos Estudos	23
3.8	Análise Estatística.....	24
4	RESULTADOS.....	26
4.1	Seleção dos Estudos.....	27
4.2	Avaliação do Risco de Vieses	30
4.3	Síntese dos Resultados.....	32

4.3.1	Eficácia dos tratamentos endoscópicos <i>versus</i> simulado (Sham) e IBP	32
4.3.1.1	Subgrupo da eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (Stretta® and TIF2) <i>versus</i> simulação e IBP.....	34
4.3.1.2	Análise de Subgrupos.....	36
4.3.2	Análise subgrupo para os desfechos objetivos e subjetivos.....	40
4.3.2.1	Desfechos objetivos	40
4.3.2.2	Desfechos Subjetivos	55
5	DISCUSSÃO.....	73
5.1	Limitações	83
6	CONCLUSÕES	84
7	ANEXO	86
8	REFERÊNCIAS.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENTRAL/Cochrane	- <i>Central Register of Controlled Trials</i>
DM	- Diferença de média
DMSO	- Sulfóxido de dimetilo
DRGE	- Doença de refluxo gastroesofágico
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EEI	- Esfíncter esofágico inferior
EMBASE	- <i>Excerpta Medica Database</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	- Avaliação da qualidade dos desfechos
HRLQ	- <i>Qualidade de vida relacionada a saúde</i>
HYPAN	- Hidrogel à base de poliacrilonitrilo
IBP	- Inibidores da bomba de prótons
IC	- Intervalo de confiança
ITT	- Intenção de tratamento
JGE	- Junção gastresofágica
LARS	- Cirurgia laparoscópica antirefluxo
LESP	- Pressão do esfíncter esofágico inferior
LESRP	- Pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	- <i>Medical Subject Headings</i>
NNT	- Número de necessidade de tratamento
PICO	- <i>Patients, Intervention, Control, Outcomes</i>
PP	- Por protocolo
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>

RD	- Diferença de risco geral
RF	- Radiofrequência
RTEEI	- Relaxamentos transitórios de esfínter esofágico inferior
SciELO	- <i>Scientific Electronic Library Online</i>
TIF	- Funduplicatura transoral sem incisão (<i>Transoral incisionless funduplication</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A fundoplicatura transoral cria uma válvula com parte da parede gástrica (sutura em espessura total), em 180 a 270 graus de circunferência.....	6
Figura 2 - Esquema da aplicação da técnica de plicatura endoscópica - NDO plicator [®] (aparelho, retrovisão da cárdia, exposição do retrator, retratação da parede gástrica, fechamento do dispositivo e implante liberado).....	7
Figura 3 - Dispositivo Bardo EndoCinch.....	8
Figura 4 - Sistema MUSE.....	10
Figura 5 - Dispositivo de ablação por radiofrequência Stretta [®]	11
Figura 6 - Injeção de biopolímeros - Enteryx [®]	13
Figura 7 - Implantação de prótese de hidrogel.....	14
Figura 8 - Diagrama de fluxo da metodologia de extração de dados.....	28
Figura 9 - Exemplo do risco de vieses dos estudos clínicos randomizados (ECRs) incluídos	31
Figura 10 - Exemplo do resumo do risco de vieses dos ECRs incluídos.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia PICO.....	20
Quadro 2 - Quadro descritivo das características dos ensaios clínicos randomizados	29
Quadro 3 - Metodologia GRADE - Avaliação da qualidade dos desfechos	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos <i>versus</i> simulado (Sham) e IBP	34
Gráfico 2 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF2® e Stretta®) <i>versus</i> simulação e IBP	35
Gráfico 3 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos <i>versus</i> tratamento farmacológico (IBP)	37
Gráfico 4 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos <i>versus</i> procedimento simulado (Sham).....	39
Gráfico 5 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF and Stretta®) <i>versus</i> procedimento simulado (Sham).....	40
Gráfico 6 - Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH < 4 no período de 24 horas)	42
Gráfico 7 - Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH <4 no período de 24 horas) apenas para o grupo controle simulado (Sham).....	43
Gráfico 8 - Porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 no período de 24 horas.....	45
Gráfico 9 - Porcentagem média do tempo total de pH esofágico <4 apenas para o grupo controle simulado (Sham).....	46
Gráfico 10 - Número de pacientes com esofagite curativa	48
Gráfico 11 - Número de pacientes com piora da esofagite	49
Gráfico 12 - Número de pacientes com piora da esofagite apenas no grupo controle simulado (Sham).....	50
Gráfico 13 - Número médio de episódios de refluxo	51
Gráfico 14 - Número médio de episódios de refluxo apenas para o grupo controle simulado (Sham).....	52
Gráfico 15 - Pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (LESRP)	53
Gráfico 16 - LESRP apenas para o grupo de controle simulado (Sham).....	54
Gráfico 17 - Tempo em remissão	56

Gráfico 18 - Tempo em remissão apenas para o grupo de controle simulado (Sham).....	57
Gráfico 19 - Número de pacientes com melhora do DRGE HRQL score > 50%	59
Gráfico 20 - Gráfico 18 Número de pacientes com DRGE HRQL score> 50% de melhora apenas no grupo controle simulado (Sham).	60
Gráfico 21 - Escore média do GERD-HRQL.....	62
Gráfico 22 - Escore média do GERD HRQL apenas para o grupo controle simulado (Sham).....	63
Gráfico 23 - Eliminação de regurgitação problemática.....	65
Gráfico 24 - Qualidade de vida - pontuação de azia	66
Gráfico 25 - Qualidade de vida - pontuação de azia apenas no grupo controle simulado (Sham).....	67
Gráfico 26 - Escore (físico) de qualidade de vida no SF-36	68
Gráfico 27 - Escore de qualidade de vida SF-36 (físico) apenas para o grupo controle simulado (Sham).....	70
Gráfico 28 - Qualidade de vida - Escore DeMeester.....	71
Gráfico 29 - Qualidade de vida - pontuação do DeMeester apenas para o grupo de controle simulado (Sham).....	72

RESUMO

Coronel MAC. *A eficácia dos diferentes tratamentos endoscópicos versus métodos simulados, farmacológicos e cirúrgicos para a doença crônica do refluxo gastroesofágico* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Os tratamentos endoscópicos para a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) ainda estão em evolução e a maioria dos estudos publicados abordam o alívio dos sintomas em curto prazo. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática e metanálise focada na avaliação da eficácia dos diferentes procedimentos endoscópicos no tratamento do DRGE. **Métodos:** O protocolo deste estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), do *Centre for Reviews and Dissemination* da *University of York*, sob o número CRD42017064534. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Scielo, EMBASE, Cochrane/CENTRAL. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos prospectivos e randomizados que avaliaram a eficácia dos diferentes tratamentos endoscópicos em comparação com outras intervenções (procedimentos simulados, inibidores da bomba de prótons, cirurgia) para DRGE crônica.; inclusão apenas de pacientes com idade superior a 18 anos, submetidos a procedimentos endoscópicos para DRGE crônica (definidos como sintomas com duração igual ou superior a 6 meses), período de acompanhamento superior a 3 meses; artigos em inglês, português ou espanhol. Os artigos foram pré-selecionados pela avaliação dos títulos e resumos e, em seguida, foram avaliados pelo texto completo em relação aos critérios de inclusão e exclusão. Foi realizada uma metanálise utilizando um modelo de efeito fixo para determinar a eficácia de todos os tratamentos endoscópicos versus qualquer outro tipo de intervenção. A heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I^2 . A diferença de risco absoluto com um intervalo de confiança de 95% (IC) foi calculada para todas as estimativas, e um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:**

Foram analisados dados de 16 Ensaios clínicos randomizados (ECR), totalizando 1085 pacientes. A eficácia dos tratamentos endoscópicos em comparação com o tratamento com simulados e inibidores da bomba de prótons (IBPs) mostrou uma diferença significativa até 6 meses a favor da endoscopia sem heterogeneidade ($P < 0,00001$) (I^2 : 0%). A análise do subgrupo mostrou diferença estatisticamente significativa até 6 meses a favor da endoscopia: endoscopia vs IBP ($P < 0,00001$) (I^2 : 39%). Endoscopia vs simulados ($P < 0,00001$) (I^2 : 0%). A maioria dos resultados subjetivos e objetivos foram estatisticamente significativos em favor da endoscopia até 6 e 12 meses de acompanhamento. **Conclusões:** Esta revisão sistemática e metanálise mostrou uma boa eficácia a curto prazo em favor dos procedimentos endoscópicos ao compará-los a tratamento simulado, farmacológico ou cirúrgico. Não existem dados de ensaios clínicos randomizados sobre o acompanhamento a longo prazo e isso deve ser explorado em futuros estudos.

Descritores: Endoscopia do sistema digestório; Refluxo gastroesofágico, Procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos; Revisão sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Coronel MAC. *The efficacy of the different endoscopic treatments versus sham, pharmacologic or surgical methods for chronic gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Background: Endoscopic antireflux treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD) are still evolving, and most of the published studies address symptom relief in the short-term. **Aim:** to perform a systematic review and meta-analysis focused on evaluating the efficacy of the different endoscopic procedures. **Methods:** The protocol for this study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) of the Center for Reviews and Dissemination of the University of York under number CRD42017064534. We performed a systematic review in MEDLINE/PubMed, EMBASE, Scielo, Cochrane/CENTRAL. Inclusion criteria were: prospective, randomized clinical trials evaluating the efficacy of the different endoscopic treatments versus any other interventions (Sham, PPI, surgery) for chronic GERD was performed only in adult patients over 18 years of age, undergoing endoscopic procedures for chronic GERD (defined as symptoms equal or over 6 months in duration), more than 3 months follow up period; articles in English, Portuguese or Spanish. Articles were pre-selected by assessment of titles and abstracts and then were assessed in full-text regarding inclusion and exclusion criteria. We performed a metanalysis using a fixed-effect model to determine the efficacy of all endoscopic treatment's vs any other type of interventions. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic. The absolute risk difference with a 95% confidence intervals (CIs) were calculated for all point estimates, and a P- value <0.05 was considered statistically significant. **Results:** We analyzed data from 16 RCT, totaling 1085 patients. The efficacy of endoscopic treatments compared to sham and proton pump inhibitors (PPIs) treatment showed a significant difference up to 6 months in favor of endoscopy with no heterogeneity ($P < 0.00001$) ($I^2:0\%$). The subgroup analysis showed a statistically significant difference up to 6 months in

favor of endoscopy: endoscopy vs. PPI ($P < 0.00001$) (I^2 : 39%). Endoscopy vs. sham ($P < 0.00001$) (I^2 : 0%). Most subjective and objective outcomes were statistically significant in favor of endoscopy up to 6 and 12 months follow up.) **Conclusions:** This systematic review and meta-analysis shows a good short-term efficacy in favor of endoscopic procedures when comparing them to a sham and pharmacological or surgical treatment. Data on long-term follow up is lacking and this should be explored in future studies.

Descriptors: Endoscopy of the digestive system; Gastroesophageal reflux, Minimally invasive surgical procedures; Systematic review; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma doença definida como um distúrbio crônico relacionado ao refluxo retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago e caracterizada por sintomas de queimação retroesternal (pirose) e regurgitação ácida, ou complicações que afetam a qualidade de vida do paciente. Ocorrendo em 6,3% da população adulta dos EUA, com uma frequência de pelo menos duas vezes por semana^{1,2}. Houve uma prevalência crescente de DRGE (10% a 20%) em adultos nas populações ocidentais nas últimas décadas. Estima-se que até 28% dos adultos apresentem sintomas semanais de queimação retroesternal e regurgitação ácida³. No Brasil, cerca de 12 % da população é acometida pela doença. Não surpreendentemente, a avaliação da DRGE é o motivo mais comum para consultas ambulatoriais e indicação para endoscopia digestiva alta⁴.

DRGE é uma doença crônica com amplas ramificações clínicas e socioeconômicas. Os sintomas de refluxo leve persistente afetam o bem-estar físico, psicológico e a qualidade de vida. A DRGE não controlada pode resultar em complicações, incluindo esofagite erosiva, com consequente estenose péptica e até manifestações extraesofágicas que requerem terapia adicional. A DRGE também aumenta o risco de esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico. Relatos recentes demonstram um aumento mundial da incidência anual de câncer de esôfago em paralelo com a crescente prevalência de DRGE^{5,6}.

A fisiopatologia da DRGE é complexa e envolve múltiplos processos funcionais e anatômicos na junção gastroesofágica (JGE) que, em última instância, promovem e

facilitam o refluxo⁴. O esfíncter esofágico inferior (EEI) e o diafragma desempenham um papel importante na manutenção da competência da JGE. Curiosamente, a maioria dos pacientes com DRGE tem um JEG normal. Seus sintomas são principalmente por refluxo aumentado durante períodos breves de relaxamento EEI não relacionados à deglutição ou peristalse, também conhecidos como relaxamentos transitórios de esfíncter esofágico inferior (RTEEI). Alternativamente, em alguns pacientes, o refluxo acontece quando há uma interrupção da integridade da barreira anatômica na JGE. Os pacientes com DRGE na presença de uma hérnia hiatal parecem ter um curso mais prolongado, com maior prevalência de esofagite erosiva severa e maior associação com o esôfago de Barrett⁶.

O uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) em conjunto com modificações de estilo de vida continua a ser a principal terapia. No entanto, a eficácia dessa intervenção é muitas vezes dificultada pela adesão, custos e riscos associados ao uso a longo prazo de IBP. A cirurgia antirrefluxo é uma opção para pacientes com sintomas refratários ou naqueles em quem a terapia médica é contraindicada ou não é desejável. A cirurgia é baseada na reconstrução da barreira antirrefluxo, geralmente associada ao fechamento posterior do hiato diafragmático. Essas operações podem ser realizadas de forma aberta e, mais recentemente, laparoscopicamente^{7,8}.

O tratamento cirúrgico, embora eficaz a curto prazo, pode estar associado a morbidade não negligenciável e existe uma preocupação crescente com a recorrência tardia⁹. Embora a cirurgia convencional tenha um perfil de segurança aceitável, houve um interesse crescente em tratamentos alternativos que potencialmente podem oferecer resultados semelhantes e estar associados a uma recuperação mais rápida.

As terapias endoscópicas surgiram como uma possível opção de tratamento para indivíduos com DRGE, particularmente indicadas quando há refratariedade ao uso de

IBP ou na vigência de complicações, tais como esôfago de Barrett, estenose e úlceras. Esses procedimentos são menos invasivos do que a fundoplicatura laparoscópica. Essas intervenções podem proporcionar benefícios a longo prazo para alguns pacientes com DRGE. Eles também podem ser considerados uma terapia de “ponte”, porque os pacientes submetidos aos tratamentos endoscópicos ainda podem optar por terapia medicamentosa crônica ou intervenção cirúrgica, se a terapia endoscópica não fornecer alívio total ou se houver recidiva dos sintomas. Os tratamentos endoscópicos de antirrefluxo ainda estão em evolução, e a maioria dos estudos publicados aborda o alívio de sintoma no seguimento a curto prazo de pacientes com DRGE leves.

As técnicas endoscópicas podem ser categorizadas em três grupos: a) Sutura ou plicatura endoluminal da junção gastresofágica (EndoCinch[®], Wilson-Cook ESD[®], Plicator[®], TIF[®] MUSE[®]); b) Terapia térmica de radiofrequência (RF) do EEI (Stretta[®] radio frequency ablation); e c) Injeção/implantação de biopolímeros na JGE (Enteryx[®], Durasphere[®], entre outros)¹⁰. Devido à evolução contínua dessas terapias, vários ensaios clínicos prospectivos e randomizados avaliando os benefícios dessas intervenções foram realizados.

Duas metanálise recentemente descritas na literatura, uma mostrando um benefício geral aumentado da fundoplicatura transoral sem incisão (TIF) realizada com o dispositivo TIF EsophyX[®], quando comparada a pacientes que não foram submetidos a TIF¹¹. O segundo estudo que analisou o procedimento com o dispositivo de radiofrequência Stretta[®] mostrou que não houve alterações significativas nos parâmetros fisiológicos (tempo gasto a um pH menor que 4 e pressão do esfíncter esofágico inferior (LESP), capacidade de interromper os IBPs ou escore de qualidade de vida relacionado à saúde (HRQL) quando comparado com terapia simulada (Sham)¹².

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia de todos os ensaios clínicos randomizados, avaliando a eficácia de todos os tratamentos endoscópicos disponíveis quando comparados a um procedimento simulado (Sham) ou terapia com agentes farmacológicos como os IBPs ou cirurgia laparoscópica antirrefluxo (LARS).

1.1 Técnicas Endoscópicas e Materiais

Os avanços tecnológicos de dispositivos flexíveis endoscópicos permitiram a introdução de novos procedimentos endoluminais para o tratamento da DRGE. Houve um interesse crescente nesta área dado as vantagens potenciais de tal abordagem. Além do que a terapia endoluminal evita a necessidade de acesso cirúrgico aberto ou laparoscópico, pois todo o procedimento pode ser realizado endoluminalmente através do trato gastrointestinal.

1.1.1 Técnicas de sutura ou plicatura endoluminal da junção gastresofágica

1.1.1.1 Funduplicatura transoral sem incisão

A funduplicatura transoral sem incisão é uma intervenção endoluminal realizada com o dispositivo EsophyX® (EndoGastric Solutions, Inc., Redmond, WA, EUA) que restaura a competência do JGE. Este procedimento assemelha-se à funduplicatura laparoscópica convencional, mas pretende ser menos invasiva, pois é realizado por via endoluminal. O dispositivo EsophyX é inserido por via transoral sob visualização endoscópica direta. Uma vez no nível da JEG, o dispositivo implanta múltiplas suturas de espessura total (*full thickness fasteners*) de forma

circunferencial, o que permite o envolvimento do fundo do estômago ao redor do esôfago distal, de 1 cm a 3 cm acima da linha Z, resultando em uma fundoplicatura anterior de 270°, restabelecendo a barreira antirrefluxo.

Todo procedimento geralmente dura menos de 1 hora. Dada a sua abordagem menos invasiva esta intervenção terapêutica pode ser realizada de forma ambulatorial, está associado a menos desconforto e recuperação pós-procedimento mais rápida quando comparado a fundoplicatura laparoscópica (Figura 1).

Fonte: Imagens adaptadas com permissão de Hunter *et al.*¹³

Figura 1 - A fundoplicatura transoral cria uma válvula com parte da parede gástrica (sutura em espessura total), em 180 a 270 graus de circunferência

1.1.1.2 Dispositivo endoscópico de plicatura - NDO Plicator®

Trata-se de um instrumento de aplicação de sutura endoscópica, o qual forma uma prega como barreira antirrefluxo. Este instrumento é composto por um retrator de tecido e um conjunto de agulhas, as quais permitem a passagem de fio através da espessura da parede gástrica e da colocação do implante, formando uma prega de tecido.

O instrumento é introduzido através da cavidade oral até o corpo gástrico. Sob visualização endoscópica, o dispositivo é posicionado na câmara gástrica, próximo a transição gastresofágica. Depois, realiza-se a exposição do retrator, com apreensão do tecido gástrico, tração contra o plicador, aspiração do ar, fechamento das garras e liberação do implante; assim, criando uma barreira de contenção antirrefluxo (Figura 2).

Fonte: Moura *et al.*¹⁴

Figura 2 - Esquema da aplicação da técnica de plicatura endoscópica - NDO plicator® (aparelho, retrovisão da cárdia, exposição do retrator, retratação da parede gástrica, fechamento do dispositivo e implante liberado)

1.1.1.3 Dispositivo endoscópico de sutura EndoCinch®

Surgiu com o primeiro produto disponível no mercado, com alguns estudos realizados na década de 1980, desenvolveram um dispositivo de sutura em miniatura o qual foi adaptado na extremidade do aparelho.

Inclui uma cápsula de sutura que está anexada ao endoscópio, um empurrador de nó e um cortador de sutura. A intenção é colocar dois pontos horizontalmente, separados a 1cm, na pequena curvatura do estômago, próximas à cárdia. A confecção de duas ou mais suturas poderia aumentar a pressão do esfíncter esofágico inferior e formar uma barreira antirrefluxo (Figura 3).

Fonte: Arts *et al.*¹⁵

Figura 3 - Dispositivo Bardo EndoCinch. (a) A câmara de sutura localizada 1 cm a 2 cm abaixo da junção esofagogástrica e o tecido é trazido para uma abertura lateral usando sucção. (b) Um fio de pressão é avançado através da agulha oca, empurrando a etiqueta e suturado através do tecido para colocar o primeiro ponto através do tecido aspirado. (c) Uma segunda etiqueta também é carregada e colocada 1 cm adjacente à primeira sutura. (d) A aplicação é concluída travando as duas suturas existentes

1.1.1.4 Fundoplicatura anterior endoluminal - Sistema Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE®)

Semelhante ao EsophyX, o sistema MUSE é projetado para realizar a fundoplicatura sem incisão. É um dispositivo endoscópico cirúrgico flexível equipado com uma câmera miniatura com visão ultrassônica e um visor de alcance. Este procedimento pode ser realizado por um único operador. O grampeador endoscópico é inserido transoralmente e avançado para o estômago sob visualização direta. A ponta do grampeador endoscópico é posicionada em retroflexão para determinar o local de grampeamento entre o fundo gástrico e a JEG. Uma vez que esses locais foram identificados, o tecido é apertado e grampeado sob ultrassonografia endoscópica. Tendo sido recentemente aprovado pelo FDA, o sistema MUSE fornece um exemplo de outra terapia endoluminal para DRGE que é eficaz e segura. No entanto, a duração do procedimento é ligeiramente maior que o EsophyX, variando de 2 a 3 horas (Figura 4).

Fonte: Imagens cortesia de Medigus Israel, Omer 84965, Israel

Figura 4 - Sistema MUSE. a) é inserido no estômago sob visualização endoscópica, **b)** observando com a ponta do grampeador endoscópico para determinar o local de grampeamento entre o fundo gástrico e JGE e **c)** o tecido é plicado e grampeado guiado pela ultrassonografia endoscópica

1.1.2 Terapia térmica de ablação por radiofrequência do esfíncter esofágico inferior - Sistema Stretta®

Uma breve história do dispositivo (Sistema Stretta, Curon Medical, Sunnyvale, CA). Seu uso clínico é relevante, já que incorporou tecnologia interessante do tratamento da DRGE. O sistema utiliza uma abordagem endoluminal para fornecer energia de RF de baixa potência e temperatura na JGE. Aprovado para uso pela *Food and Drug Administration* (FDA) no ano 2000, milhares de pacientes foram tratados.

Para utilizar o este sistema, primeiro deve-se medir a distância da junção

gastresofágica; em seguida, realiza-se a retirada do endoscópio e introdução do cateter de radiofrequência por via oral. O cateter consiste em um conjunto de um balão associado a quatro eletrodos que penetram a parede esofágica, um em cada quadrante. Então, o balão é insuflado 2 cm próximo à junção escamocolunar, com a implantação das agulhas de eletrodo (calibre 22, comprimento de 5,5 mm) que transmite energia de radiofrequência por 90 segundos e com uma temperatura de até 80 °C. Depois, as agulhas são retiradas, o balão desinflado e o cateter girado 45°. Este processo é repetido em série a cada 0,5 cm, cobrindo uma área de 2 cm acima e 1,5 cm abaixo da junção escamocolunar (usada como localização aproximada da junção gastresofágica), mais seis conjuntos na cárdia, para um total de 22 conjuntos de implantações (Figura 5).

Figura 5 - Dispositivo de ablação por radiofrequência Stretta®

1.1.3 Injeção ou implantação de biopolímeros ou próteses na JGE

1.1.3.1 Injeção de biopolímeros - Enteryx®

Esta substância foi usada com sucesso no passado para a embolização de malformações arteriovenosas e aneurismas cerebrais. O Enteryx, aprovado pela FDA para o tratamento do DRGE em abril de 2003, consiste em um polímero biocompatível (8% de copolímero de etileno e álcool vinílico), misturado com um agente de contraste radiopaco (30% de pó de tântalo) e dissolvido em líquido orgânico (sulfóxido de dimetilo [DMSO]). Não é biodegradável e não tem propriedades antigênicas. Embora o DMSO não tenha propriedades antigênicas conhecidas, houve casos de mediastinite e pericardite após o seu uso. Após a injeção, a substância se difunde rapidamente no tecido, resultando na precipitação do polímero como massa esponjosa (Figura 6).

Fonte: Boston Scientific Corporation

Figura 6 - Injeção de biopolímeros - Enteryx®. (A) Sequência radiológica da injeção do polímero com formação de anel de contenção (punção, injeção inicial, injeção parcial, formação do anel de contenção, passagem do endoscópio); (B) Esquema da injeção intramural do polímero (refluxo, injeção, contenção); (C) Material e soluções (frascos com agente, diluidor, seringas, agulhas e cateter)

1.1.3.2 Técnica de implante de prótese de hidrogel - Gatekeeper®

O Sistema de reparo de refluxo *gatekeeper* (Medtronic, Minneapolis, MN) já não é comercializado ou está disponível para uso clínico humano. É apresentado para referência histórica. Consistia em um *overtube* de 16 mm de diâmetro pelo qual passava um endoscópio de tamanho padrão ou pediátrico, usado para monitorar o campo de tratamento e fornecer sucção dentro do *overtube*. Essa sucção atrai o tecido mucoso em múltiplos orifícios rasos na parte distal do instrumento Gatekeeper para estabilizá-lo no lugar à medida que as próteses de hidrogel eram introduzidas na

submucosa. Uma agulha injetora endoscópica flexível de 1 mm de diâmetro e um cateter de agulha de trocar de 1 mm eram empregadas através de outro canal do *overtube* para preparar a região submucosa para implantação da prótese de hidrogel à base de poliacrilonitrilo (HYPAN), que era empurrada para o lugar usando um cateter. Geralmente, quatro a seis implantes eram colocados de forma radial na submucosa em uma sessão de tratamento. Esta técnica de implantação pode ser repetida e é reversível (Figura 7).

Fonte: Medtronic, Minneapolis, MN

Figura 7 - Implantação de prótese de hidrogel. a) Partículas espumosas do biopolímero após solidificação em água. (b) Aspecto semelhante ao anel do biopolímero após injeção na junção gastroesofágica. (c) Característica histológica da reação induzida por injeção de biopolímero

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia de todos os ensaios clínicos randomizados, avaliando a eficácia de todos os tratamentos endoscópicos disponíveis quando comparados a um procedimento simulado ou terapia com agentes farmacológicos como os IBPs ou LARS no tratamento da doença crônica de refluxo gastroesofágico.

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise, desenvolvida com base na recomendação do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁶. Esta revisão tem como objetivo responder à seguinte pergunta: “Os métodos endoscópicos são superiores ao tratamento simulado (Sham) ou farmacológico com o uso de IBP ou LARS no tratamento da doença crônica do refluxo gastroesofágico?”.

3.1 Protocolo, Registro e Aprovação em Comitê de Ética

O protocolo deste estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), do *Centre for Reviews and Dissemination* da *University of York* (NHS, 2016). O mesmo pode ser acessado no sítio <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, com o número de registro CRD42017064534.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Critérios de Elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Ensaios clínicos prospectivos e randomizados que avaliaram a eficácia dos diferentes tratamentos endoscópicos em comparação com outras intervenções (Sham, IBP, cirurgia) para DRGE crônica.
- Inclusão de pacientes adultos (≥ 18 anos) submetidos a procedimentos endoscópicos para DRGE crônica (definidos como sintomas com duração igual ou superior a 6 meses), mais de 3 meses de acompanhamento.
- Tipos de intervenção: terapias endoscópicas disponíveis: fundoplicatura transoral sem incisão (TIF2) pelo dispositivo EsophyX[®], plicatura cirúrgica pelo dispositivo NDO cirúrgico[®], terapia de radiofrequência pelo dispositivo Stretta[®]; sistema de sutura endoscópica pelo dispositivo EndoCinch[®], próteses esofágicas injetáveis pelo dispositivo Gatekeeper[®], copolímero biocompatível não reabsorvível pelo dispositivo Enteryx[®].
- Os controles foram realizados por meio de um procedimento simulado (Sham), tratamentos farmacológicos (IBP) ou cirurgia (LARS).
- Artigos em inglês, português ou espanhol.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão desta revisão sistemática foram: estudos retrospectivos, prospectivos não randomizados, sem texto completo, estudos que foram solicitados aos autores sem serem respondidos e estudos que comparam dois procedimentos endoscópicos frente a frente.

3.3 Estratégia de Busca

3.3.1 Estratégia *Patients, Intervention, Control, Outcomes* (PICO)

Com base na pergunta tema desta revisão, foi construída a estratégia PICO (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia PICO

Estratégia	
Paciente	Adultos submetidos a procedimentos endoscópicos para DRGE crônica (definidos como sintomas com duração igual ou superior a 6 meses), mais de 3 meses de acompanhamento.
Intervenção	Terapias endoscópicas disponíveis para o tratamento do DRGE.
Controle	Procedimento simulado (Sham), tratamentos farmacológicos (IBP) ou cirurgia (LARS).
Resultados	Eficácia geral dos tratamentos endoscópicos <i>versus</i> outras intervenções (IBP ou LARS) ou procedimento simulado para o tratamento da DRGE crônica.

DRGE: Doença de refluxo gastroesofágico; IBP: Inibidores da bomba de prótons; LARS: Cirurgia laparoscópica antirefluxo; PICO: Patients, Intervention, Control, Outcomes; IBP: Inibidores da bomba de prótons

3.3.2 Bases de dados

Foi realizada pesquisa nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Médica Database* (EMBASE), *España - Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL/Cochrane).

3.3.3 Descritores

Os descritores utilizados na busca englobaram diferentes termos que fizessem menção a pelo menos um dos três principais elementos da pergunta desta revisão: tratamento endoscópico; doença do refluxo gastroesofágico; DRGE; tratamento minimamente invasivo; revisão sistemática; metanálise. Sempre que disponíveis, tentou-se incluir descritores indexados na ferramenta de busca do PubMed, representados pelos *Medical Subject Headings* (MeSH) *Terms*, com o objetivo de ampliar os resultados das buscas.

A estratégia de busca utilizada em cada base de dados se encontra listada a seguir:

- MEDLINE/PubMed: “Gastric Acid Reflux,” or “Esophageal Acid reflux
“Gastroesophageal Reflux Disease,” or “GERD” AND “Endoscopic treatment,”
or “Gastrointestinal Endoscopy,” or “Surgical Procedures,” or “Gastrointestinal
Surgeries”.
- EMBASE, CENTRAL/Cochrane e Scielo: (Gastroesophageal reflux disease)
AND (“Endoscopic treatment” or “Gastrointestinal Surgical treatment”).

3.4 Seleção dos Estudos

Realizou-se a revisão sistemática dos resultados encontrados, com seleção dos artigos que atendessem aos critérios de inclusão e não englobassem os critérios de exclusão.

A avaliação dos artigos encontrados foi realizada inicialmente pelos títulos e *abstracts*. Após a triagem inicial, o texto completo dos artigos pré-selecionados era novamente avaliado quanto aos critérios de inclusão e exclusão para decisão quanto à

inclusão em definitivo nesta revisão. Estudos duplicados encontrados nas diferentes bases de dados foram excluídos. Os trabalhos que dispunham de dados completos referentes à acurácia de ambos os métodos (ou que continham informações suficientes para o seu cálculo) foram incluídos na metanálise.

A revisão e seleção dos artigos foi realizada por dois revisores de forma independente. Os resultados obtidos eram discutidos e as diferenças resolvidas em consenso com participação dos demais pesquisadores.

3.5 Extração de Dados

Dados sobre as características do estudo, como nome do autor, referência, ano de publicação; tamanho e população da amostra, tipo de intervenção endoscópica, tipo de grupo controle (Sham, IBP ou LARS), resultados subjetivos ou objetivos, período de acompanhamento e tipo de análise (por protocolo [PP] ou intenção de tratamento [ITT]) foram abstraídos em um formulário de dados padronizado por pelo menos dois autores de forma independente (MC, BW, DTM).

3.6 Desfechos

O desfecho principal ou primário do estudo é medir a eficácia geral de todos os tratamentos endoscópicos disponíveis na literatura em comparação com outras intervenções (IBP ou LARS) ou procedimento simulado para o tratamento da DRGE crônica. Também foi feito a análise da eficácia geral dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado em comparação com outras intervenções (IBP ou LARS) ou procedimento simulado para o tratamento da DRGE crônica. A análise de subgrupos foi

avaliada individualmente por 3, 6 e 12 meses de acompanhamento para os diferentes desfechos. Os desfechos foram categorizados como objetivos: a) normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com $\text{pH} < 4$ no período de 24 horas)¹⁷; b) porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 no período de 24 horas¹⁷; c) esofagite curativa; d) piora da esofagite; e) número médio de episódios de refluxo; f) pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (LESRP); e subjetivos: a) tempo de remissão (mais de 6 meses sem uso de IBP); b) número de pacientes com escore de HRQL da DRGE com melhora maior do 50%^{18,19}; c) escore médio da DRGE da HRQL^{18,19}; d) eliminação de regurgitação problemática, conforme definido pelo consenso de Montreal¹⁸; e) escore de azia²⁰; f) escore do DeMeester²⁰. Todos os dados extraídos foram colocados de acordo com a análise de intenção de tratamento e informações de protocolo.

Para esta metanálise, se houve cruzamento (*crossover*) de tratamento para outras intervenções, nenhuma análise de dados foi realizada.

3.7 Avaliação do Risco de Vieses e Qualidade dos Estudos

A partir das orientações do PRISMA para estudos intervencionistas¹⁶, a qualidade de cada estudo foi classificada de acordo com o risco de viés, considerando: a questão a ser investigada, um protocolo de randomização correto, uma alocação adequada de sujeitos, importância do cegamento, perdas de pacientes em cada estudo, cada fator prognóstico homogêneo ou heterogêneo quando havia diferença estatística para alguma característica das populações, relatório de resultados e análise por intenção de tratamento ou por protocolo.

Com base nesta avaliação, os estudos foram classificados quanto ao risco de vieses como:

- risco baixo - nenhuma resposta conflitante para as perguntas-chave;
- risco moderado - uma a duas respostas conflitantes para as perguntas-chave;
- risco alto - mais de duas respostas conflitantes para as perguntas-chave.

Quanto à inadequação da aplicabilidade do estudo, aqueles com risco alto de vieses seriam discutidos entre os autores, podendo ser excluídos da metanálise.

A escala ou pontuação JADAD foi usada para avaliar independentemente a qualidade metodológica de cada ensaio clínico²¹. A escala pontua conforme os seguintes critérios estabelecidos: Randomização (presença e método apropriado); cegamento (presença e método apropriado); perdas de pacientes após a randomização (descrição), sendo atribuído 1 ponto para cada resposta positiva. Rango de pontuação: 0-5, pontuação ≥ 3 : qualidade adequada, pontuação ≤ 2 : qualidade baixa.

Além disso, a qualidade de cada um dos desfechos descritos nos diferentes estudos incluídos foi avaliada de acordo com os padrões GRADE que avalia o risco de vieses dos estudos, inconsistências nos resultados, evidência indireta, impressão dos resultados, usando o *GRADEpro Guideline Development Tool software* (McMaster University, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontario, Canada)²².

3.8 Análise Estatística

Essa metanálise segue a metodologia sugerida anteriormente por DerSimonian e Laird²³. Foi utilizado um modelo de efeito fixo para determinar a eficácia de todos os tratamentos endoscópicos *versus* qualquer outro tipo de intervenções. A heterogeneidade foi avaliada usando a estatística I^2 para estimar qual proporção da variação total entre os estudos foi devido à heterogeneidade ou ao

acaso. Como relatado anteriormente, os valores de I^2 de 25%, 50% e 75% representam níveis baixos, moderados e altos de heterogeneidade, respectivamente. Uma vez que a heterogeneidade foi observada, para identificar possíveis fontes de heterogeneidade, a análise de subgrupos foi realizada, excluindo-se os possíveis outliers. A inspeção visual dos vieses de publicação foi realizada usando um gráfico de *funnel plot* e calculado pelo teste de Egger²⁴. A diferença de risco absoluto com intervalos de confiança de 95% (IC) foi calculada para todas as estimativas pontuais, e um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A diferença entre o desfecho principal e a análise de subgrupo foi calculada usando a diferença de risco com variáveis dicotômicas e a diferença média com variáveis contínuas. O teste de Mantel Hantzel para análise de variáveis categóricas e variância inversa para variáveis contínuas. O número de necessidade de tratamento (NNT) também foi calculado. A análise estatística foi realizada usando o software RevMan 5.3 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014) e o software VassarStats: Website for Statistical Computation (Richard Lowry 2001-2017 Todos os direitos reservados).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

Um total de 5491 citações foram identificadas usando a seguinte estratégia de busca (bancos de dados PubMed, Scielo, EMBASE e Cochrane, forneceu 4984, 29, 276 e 202 artigos respectivamente), foram excluídos 5.084 resumos após a triagem inicial e foram avaliados 407 artigos com texto completo para elegibilidade. Desses, 391 estudos não atenderam aos critérios de inclusão (ensaios com animais, dados não disponíveis, resumos, retrospectivos, população duplicada não randomizada, comparação entre dois procedimentos endoscópicos, comparação de uma técnica diferente do mesmo tratamento endoscópico e não relevante). Assim, 16 ensaios clínicos randomizados prospectivos foram selecionados para a análise final. O diagrama esquemático da seleção do estudo está ilustrado na Figura 8. As características dos estudos incluídos estão resumidas no Quadro 2.

Fonte: Adaptado de Moher *et al.*¹⁶

Figura 8 - Diagrama de fluxo da metodologia de extração de dados

Quadro 2 - Quadro descritivo das características dos ensaios clínicos randomizados

Estudo	Ano da publicação	População	Intervenção	Controle	Desfecho	Seguimento (meses)	Análise final
Håkansson <i>et al.</i> ²⁵	2015	DRGE crônico: 44	TIF2: 22	Sham: 22	Tempo em remissão	6	ITT
Hunter <i>et al.</i> ¹³	2015	DRGE crônico: 129	TIF2/placebo: 87	Sham + IBP: 42	ERP	6	ITT
Rinsma <i>et al.</i> ²⁶	2015	DRGE crônico: 4	TIF2: 32	IBP: 15	GERD HRQL score	6	ITT
Witteman <i>et al.</i> ²⁷	2015	DRGE crônico: 60	TIF2: 40	IBP: 20	>50% DRGE HRQL	6	PP
Trad <i>et al.</i> ²⁸	2015	DRGE crônico: 63	TIF2: 40	IBP: 23	ERP	6	PP
Kaindlstorfer <i>et al.</i> ²⁹	2013	DRGE crônico: 70	NDO surgical: 37	LARS: 33	DeMeester score	3	ITT
Corley <i>et al.</i> ³⁰	2003	DRGE crônico: 64	Stretta: 35	Sham 29	>50% DRGE HRQL	6	PP
Arts <i>et al.</i> ¹⁵	2011	DRGE crônico: 22	Stretta: 11	Sham: 11	DRGE HRQL score	3	ITT
Antoniou <i>et al.</i> ³¹	2012	DRGE crônico: 60	NDO surgical: 30	LARS: 30	DRGE HRQL score	3-12	PP
Schwartz <i>et al.</i> ³²	2007	DRGE crônico: 60	Endocinch: 20	Sham: 20 Observação: 20	ERP	3	ITT
Fockens <i>et al.</i> ³³	2010	DRGE crônico: 118	Gate Keeper: 75	Sham: 43	DRGE HRQL score	6	PP
Devière <i>et al.</i> ³⁴	2005	DRGE crônico: 64	Enteryx: 32	Sham: 32	>50% DRGE HRQL	3	ITT
Rothstein <i>et al.</i> ³⁵	2006	DRGE crônico: 159	NDO surgical: 78	Sham: 81	>50% DRGE HRQL	3	ITT
Coron <i>et al.</i> ³⁶	2008	DRGE crônico: 43	Stretta: 23	IBP: 20	Tempo em remissão	6-12	ITT
Montgomery <i>et al.</i> ³⁷	2006	DRGE crônico: 46	Endocinch: 22	Sham: 24	Tempo em remissão	3	ITT
Aziz <i>et al.</i> ³⁸	2010	DRGE crônico: 36	Stretta: 12	Sham: 12 Observação: 12	Tempo em remissão	12	ITT

Abreviações: ERP: Eliminação da regurgitação problemática, HRQL: *Health related quality of life*, IBP: Inibidores da bomba de prótons, ITT: Intenção de tratamento, LARS: Cirurgia laparoscópica antirefluxo, PP: Por protocolo, TIF: Funduplicatura transoral sem incisão.

Um total de 1085 pacientes foram incluídos na análise da eficácia do tratamento endoscópico em comparação com o procedimento simulado, IBP ou LARS. Um total de 221 pacientes foram submetidos a TIF2, 145 plicaturas cirúrgicas e 81 radiofrequências; 42 suturas endoscópicas, 32 próteses esofágicas injetáveis e 75 copolímeros não reabsorvíveis biocompatíveis. Quanto ao grupo controle, um total de 294 pacientes foram submetidos a um procedimento simulado (Sham), 120 receberam IBPs e 63 foram submetidos a LARS. Os estudos pontuaram consistentemente bem na descrição dos objetivos do estudo, descrição dos principais achados, clareza no relato de análises retrospectivas não planejadas, uso apropriado de testes estatísticos e uso de medidas precisas de resultados principais, e pontuaram consistentemente mal no cegamento de sujeitos e avaliadores.

4.2 Avaliação do Risco de Vieses

De acordo com o risco de avaliação de vieses de cada estudo individual, observou-se que uma descrição adequada do resultado, uma pergunta a ser investigada, randomização, perdas de pacientes e prognóstico dos grupos de sujeitos foram adequadamente relatados. A alocação adequada foi feita em 75% (12/16), o duplo cegamento foi adequadamente descrito em 40% (7/16) dos ensaios e a análise por intenção de tratamento foi feita pelos 63% (10/16) dos estudos. Observou-se baixo risco em todos os ensaios analisados, não foi identificado risco elevado em nenhum estudo incluído nesta metanálise.

Todos os estudos tiveram uma escala JADAD acima de 3 com uma média geral de 4,1. Mostrando uma qualidade adequada de todos os estudos. (Figuras 9 e 10).

A qualidade dos dados obtidos foi avaliada por meio da metodologia GRADE com base no tipo de desfecho avaliado. A maioria dos desfechos descritos nos estudos mostraram um grão alto e moderado da certeza da evidência, só dos desfechos mostraram baixo grau de certeza da evidência devido a inconsistência dos resultados entre os diferentes estudos (Quadro 3).

Figura 9 - Exemplo do risco de vieses dos estudos clínicos randomizados (ECRs) incluídos

Study	Question	Randomization	Allocation	Double Blinding	Losses	Prognosis	Outcomes	ITT	Jadad Scale
Antoniou, 2012	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	3
Arts, 2011	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Aziz, 2010	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Corley, 2003	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	5
Coron, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Devière, 2005	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Fockens, 2010	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	3
Håkansson, 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hunter, 2015	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Kaindlstorfer, 2013	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	3
Montgomery, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Risma, 2015	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Rothstein, 2006	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Schwartz, 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Trad, 2015	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	4
Wittman, 2015	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	4

Figura 10 - Exemplo do resumo do risco de vieses dos ECRs incluídos

Quadro 3 - Metodologia GRADE - Avaliação da qualidade dos desfechos

Desfecho	Número de estudos	Certeza da evidência
Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH < 4 no período de 24 horas). (12 meses)	5	⊕⊕⊕○ MODERADA
Porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 no período de 24 horas. (12 meses)	11	⊕⊕⊕○ MODERADA
Número de pacientes com esofagite curativa (12 meses)	3	⊕⊕⊕○ MODERADA
Número de pacientes com piora da esofagite (5 meses)	5	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (LESRP) (12 meses)	7	⊕⊕○○ BAIXA
Tempo em remissão (12 meses)	6	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Número de pacientes com melhora do DRGE HRQL score > 50% (12 meses)	5	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Escore média do GERD-HRQL (12 meses)	10	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eliminação da regurgitação problemática (6 meses)	4	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Qualidade de vida - Pontuação de azia (12 meses)	6	⊕⊕○○ BAIXA
Escore (físico) de qualidade de vida no SF-36 (12 meses)	6	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida - Escore DeMeester (6 meses)	4	⊕⊕⊕○ MODERADA

4.3 Síntese dos Resultados

4.3.1 Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* simulado (Sham) e IBP

Um total de 707 pacientes, divididos em 3, 6 e 12 períodos de tempo de acompanhamento, de 10 estudos foram analisados para avaliar a eficácia geral dos diferentes dispositivos de tratamento endoscópico em comparação com qualquer outra intervenção. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 395: Stretta[®], Enteryx[®], TIF2, NDO cirúrgico[®], Endocinch[®] e 312 pacientes do grupo controle que receberam: Simulado (Sham), IBP, Simulado (Sham) + IBP juntos.

A análise de diferença de risco geral (RD) mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação da eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,35, IC 95% -0,42, -0,28), a favor do tratamento endoscópico e não demonstrou nenhuma heterogeneidade entre os ensaios (I²: 0%). O número necessário para tratar foi: 2,85. Os tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 62% dos pacientes em comparação aos 25% dos pacientes do grupo controle.

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 263 pacientes de três estudos foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,38, IC 95% -0,49, -0,28), a favor do tratamento endoscópico e não demonstrou heterogeneidade entre os ensaios (I²: 0%). O NNT foi de 2,63.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 377 pacientes em seis ensaios. A análise de RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,36, IC 95% -0,45, -0,26) em favor de tratamentos endoscópicos e demonstrando baixa heterogeneidade entre os ensaios (I²: 7%). O NNT era 2,77.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 67 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,06$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,20, IC 95% -0,41, -0,01) sem heterogeneidade entre os ensaios (I²: 0%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* simulado (Sham) e IBP

4.3.1.1 Subgrupo da eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (Stretta® and TIF2) *versus* simulação e IBP

Um total de 444 pacientes, divididos em 6 e 12 períodos de acompanhamento, de sete estudos foram analisados para avaliar a eficácia geral dos diferentes dispositivos de tratamento endoscópico em comparação com qualquer outra intervenção. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 265: Stretta®, TIF2, e 179 pacientes do grupo controle que receberam: Simulado (Sham), IBP, Simulado (Sham) + IBP juntos.

A análise de RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa (P < 0,00001) na avaliação da eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,33, IC 95% -0,42, -0,25), a favor do tratamento endoscópico e demonstrou uma baixa

heterogeneidade entre os ensaios (I²: 19%). O NNT foi: 2,9. Os tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 64% dos pacientes em comparação aos 30% dos pacientes do grupo controle.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 377 pacientes em seis ensaios. A análise de RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,36, IC 95% -0,45, -0,26) em favor de tratamentos endoscópicos e demonstrando baixa heterogeneidade entre os ensaios (I²: 7%). O NNT era 2,77.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 67 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,06$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,20, IC 95% -0,41, -0,01) sem heterogeneidade entre os ensaios (I²: 0%) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF2® e Stretta®) versus simulação e IBP

4.3.1.2 Análise de Subgrupos

Decidiu-se fazer a análise de subgrupo para avaliar a eficácia dos diferentes procedimentos endoscópicos para qualquer tipo de intervenção e para apenas para o procedimento simulado.

Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* tratamento farmacológico (IBP)

Um total de 320 pacientes de quatro ensaios foram analisados. O acompanhamento foi dividido em seis e 12 períodos. As intervenções endoscópicas foram realizadas em 200 pacientes: Stretta®, TIF2 (disponíveis no mercado) e 120 pacientes do grupo controle receberam: IBP e Sham + IBP. A análise geral do RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,33, IC 95% -0,43, -0,22), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando uma baixa heterogeneidade entre os ensaios (I²: 39%). O NNT foi de 3,03. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 69% dos pacientes, em comparação com os 37% dos pacientes tratados com IBP ou Sham + IBP.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 277 pacientes de três ensaios. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) para a eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,34, IC 95% -0,45, -0,24) favorecendo tratamentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os ensaios (I²: 45%) O NNT foi de 2,94.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 43 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P: 0,15$) entre os dois grupos (RD -0,22, IC 95% -0,51, 0,08) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* tratamento farmacológico (IBP)

Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* procedimento simulado (Sham)

Um total de 387 pacientes, de seis ensaios, foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Intervenções endoscópicas foram realizadas em 195 pacientes: Stretta®, Enteryx®, TIF2, NDO cirúrgico®, Endocinch® e 192 pacientes foram submetidos a procedimento simulado para controle.

A análise global de RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa (P < 0,00001) na eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,37, IC 95% - 0,46, -0,28), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I²: 0 %) O NNT era 2,70. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 54% dos pacientes, em comparação com 17% dos pacientes tratados com simulação.

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 263 pacientes de três estudos foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente

significante ($P < 0,00001$) na avaliação da eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,38, IC 95% -0,49, -0,28), favorecendo tratamentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0). O NNT foi: 2,63.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 100 pacientes de dois estudos randomizados. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação da eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,39, IC 95% -0,57, -0,21), favorecendo tratamentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%). O NNT foi: 2,56.

Nos 12 meses de acompanhamento, análise de subgrupo. Foram incluídos no total 24 pacientes de um estudo randomizado. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,17$) entre os dois grupos (RD -0,17, IC 95% -0,41, 0,07) (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos *versus* procedimento simulado (Sham)

Subgrupo da eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF and Stretta®) versus procedimento simulado (Sham)

Um total de 124 pacientes, de três ensaios, foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 6 e 12 meses. Intervenções endoscópicas foram realizadas em 65 pacientes: Stretta® and TIF2 e 59 pacientes foram submetidos a procedimento simulado para controle.

A análise global de RD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,35, IC 95% -0,50, -0,19), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 18 %). O NNT era 2,9. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 52% dos pacientes, em comparação com 17% dos pacientes tratados com simulação.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 100 pacientes de dois estudos randomizados. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação da eficácia do tratamento entre os dois grupos (RD -0,39, IC 95% -0,57, -0,21), favorecendo tratamentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%). O NNT foi: 2,56.

Nos 12 meses de acompanhamento, análise de subgrupo. Foram incluídos no total 24 pacientes de um estudo randomizado. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,17$) entre os dois grupos (RD -0,17, IC 95% -0,41, 0,07) (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Eficácia dos tratamentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF and Stretta®) versus procedimento simulado (Sham)

4.3.2 Análise subgrupo para os desfechos objetivos e subjetivos

4.3.2.1 Desfechos objetivos

Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH < 4 no período de 24 horas)

Um total de 220 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 127 pacientes: Stretta, TIF2, Endocinch, e 93 pacientes do grupo controle receberam: Sham e IBP.

A análise da RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,03$) na avaliação da normalização do pH do ácido esofágico entre os dois grupos (RD -0,13, IC 95% -0,26, -0,01), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando alta heterogeneidade entre ensaios clínicos (I^2 : 76%). O NNT foi de 7,69. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 51% dos pacientes em comparação com 34% dos pacientes do grupo controle (Sham ou IBP).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 35 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,63$) entre os dois grupos (RD -0,07, IC 95% -0,36, 0,22).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 161 pacientes de três ensaios. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,18$) entre os dois grupos (RD -0,10, IC 95% -0,26, 0,05) com alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 85%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O RD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,005$) entre os dois grupos (RD -0,42, IC 95% -0,70, -0,13), favorecendo o tratamento endoscópico (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH < 4 no período de 24 horas)

Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH <4 no período de 24 horas) apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Um total de 103 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 51 pacientes: Stretta, TIF2, Endocinch, e 52 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado. A análise da RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) na avaliação da normalização do pH esofágico entre os dois grupos (RD -0,34, IC 95% -0,50, -0,17), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os grupos. ensaios clínicos (I^2 : 61%). O NNT foi de 2,94. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 49% dos pacientes em comparação aos 15% dos pacientes tratados com simulação.

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 35 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente

significante ($P < 0,63$) entre os dois grupos (RD -0,07, IC 95% -0,36, 0,22). Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 44 pacientes de um estudo foi incluído. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) entre os dois grupos (RD -0,50, IC 95% -0,75, -0,25), favorecendo o tratamento endoscópico.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 24 pacientes de um estudo randomizado. O RD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,005$) entre os dois grupos (RD -0,42, IC 95% -0,70, -0,13), favorecendo o tratamento endoscópico (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Normalização do pH do ácido esofágico (proporção total de tempo com um pH <4 no período de 24 horas) apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 no período de 24 horas

Um total de 658 pacientes de 11 ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 398 pacientes: Gatekeeper, Stretta, Enteryx, TIF2, Endocinch e 260 pacientes do grupo controle receberam: Sham e IBP.

A análise da diferença de média (DM) mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do percentual médio do tempo total de pH esofágico < 4 entre os dois grupos (MD -1,19, IC 95% -1,53, -0,84), favorecendo procedimentos endoscópicos e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 78%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 85 pacientes de dois ensaios. O MD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,25$) entre os dois grupos (MD -0,64, IC 95% -1,74, 0,46) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 503 pacientes de oito estudos foram incluídos. O MD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,22$) entre os dois grupos (MD -0,60, IC 95% -1,57, 0,36) com alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 79%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 60 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -1,36, IC 95% -1,75, -0,96), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 92%) (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 no período de 24 horas

Porcentagem média do tempo total de pH esofágico < 4 apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Um total de 322 de seis ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 180 pacientes: Gatekeeper, Stretta, Enteryx, TIF2, Endocinch, e 142 pacientes do grupo controle receberam farsa.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do percentual médio do tempo total de pH esofágico <4 entre os dois grupos (MD -1,34, IC 95% -1,70, -0,97), favorecendo os procedimentos endoscópicos e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 79%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 85 pacientes de dois ensaios. A análise do MD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,25$) entre os dois grupos (MD -0,64, IC 95% -1,74, 0,46) e não demonstrou heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 167 pacientes de três ensaios foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,002$) entre os dois grupos (MD -2,74, IC 95% -4,49, -1,00), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 83%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 60 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -1,36, IC 95% -1,75, -0,96), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 92%). (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Porcentagem média do tempo total de pH esofágico <4 apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Número de pacientes com esofagite curativa

Um total de 72 pacientes de três ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 45 pacientes: Stretta, TIF2 e 27 pacientes controle receberam: Sham, IBP, Sham + IBP.

A análise da RD mostra uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) na avaliação da esofagite de cura entre os dois grupos (RD -0,42, IC 95% -0,62, -0,21), favorecendo os procedimentos endoscópicos e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%). O NNT foi de 2,38. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 71% dos pacientes em comparação aos 22% dos pacientes do grupo controle (Sham ou IBP).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 48 pacientes de dois ensaios. A análise do RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0008$) entre os 2 grupos (RD -0,47, IC 95% -0,75, -0,20), favorecendo os tratamentos endoscópicos e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O RD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,02$) entre os dois grupos (RD -0,33, IC 95% -0,61, -0,05), favorecendo o tratamento endoscópico (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Número de pacientes com esofagite curativa

Número de pacientes com piora da esofagite

Um total de 330 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 177 pacientes: Stretta, NDO cirúrgico, TIF2, e 153 pacientes do grupo controle receberam: Sham e IBP.

A análise da RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,62$) na piora do desfecho da esofagite entre os dois grupos (RD -0,02, IC 95% -0,12, 0,07) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 181 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,44$) entre os dois grupos (RD -0,05, IC 95% -0,19, 0,08) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 149 pacientes em três ensaios. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,84$) entre os dois grupos (RD -0,01, IC 95% -0,12, 0,14) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%) (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Número de pacientes com piora da esofagite

Número de pacientes com piora da esofagite apenas no grupo controle simulado (Sham)

Um total de 237 pacientes de três ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 120 pacientes: Stretta, NDO cirúrgico, e 117 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado.

A análise da RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,39$) na piora do resultado da esofagite entre os dois grupos (RD -0,05, IC 95% -0,16, 0,06) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 181 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,44$) entre os dois grupos (RD 0,05, IC 95% -0,08, 0,19) sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 56 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,71$) entre os dois grupos (RD 0,04, IC 95% -0,16, 0,24) (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Número de pacientes com piora da esofagite apenas no grupo controle simulado (Sham)

Número médio de episódios de refluxo

Um total de 524 pacientes de sete ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 303 pacientes: Stretta, TIF2, Endocinch, NDO cirúrgico e 221 pacientes do grupo controle receberam: Sham, Sham + IBP, IBP e LARS.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do número médio de episódios de refluxo entre os dois grupos (MD -12,80, IC 95% -15,04, -10,56), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 98%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 262 pacientes de três ensaios clínicos foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os 2 grupos (RD -28,4, IC 95% -31,96, -24,83), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 98%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 262 pacientes de quatro ensaios foram incluídos. O MD não mostrou diferença

estatisticamente significativa ($P < 0,07$) entre os dois grupos (RD -2,63, IC 95% -5,50, 0,25) com alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 98%) (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Número médio de episódios de refluxo

Número médio de episódios de refluxo apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Um total de 200 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O acompanhamento ocorreu no período de 3 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 98 pacientes: Endocinch, NDO cirúrgico e 102 pacientes controle receberam simulação.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do número médio de episódios de refluxo entre os dois grupos (MD -33,43, IC 95% -37,13, -29,73), favorecendo o grupo de tratamentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 97%) (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Número médio de episódios de refluxo apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (LESRP)

Um total de 398 pacientes de sete ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 223 pacientes: Stretta, Endocinch, Gatekeeper, TIF2, NDO cirúrgico e 175 pacientes do grupo controle receberam: Sham, IBP e LARS.

A análise do MD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do LESRP entre os dois grupos (MD -1,15, IC 95% -1,47, -0,83), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 94%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 130 pacientes de três ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) entre os dois grupos (MD -0,86, IC 95% -1,24, 0,48), favorecendo os procedimentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os ensaios (I^2 : 53%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 198 pacientes em três ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD 2,94, IC 95% 1,86, 4,03), favorecendo o grupo controle e demonstrando moderada heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 48%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 70 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou que houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -3,47, IC 95% -4,12, -2,81), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 86%) (Gráfico 15).

Gráfico 15 - Pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (LESRP)

LESRP apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

Um total de 279 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 153 pacientes: Stretta, Endocinch, Gatekeeper, e 126 pacientes controle foram submetidos a um procedimento simulado (Sham).

A análise do MD mostrou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do LESRP entre os dois grupos (MD -1,23, IC 95% -1,55, -0,91), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 95%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 68 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$) entre os dois grupos (MD -0,86, IC 95% -1,25, 0,47), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 76%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 141 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os 2 grupos (MD 2,57, IC 95% 1,40, 3,74), favorecendo o grupo controle e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 70 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -3,47, IC 95% -4,12, -2,81), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 86%) (Gráfico 16)

Gráfico 16 - LSRP apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

4.3.2.2 Desfechos Subjetivos

Tempo em remissão

Um total de 417 pacientes de seis ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 210 pacientes: Stretta, Enteryx, TIF2, NDO cirúrgico, Endocinch e 207 pacientes do grupo controle receberam: Sham e IBP.

A análise da RD mostra diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) ao avaliar o tempo de remissão entre os dois grupos (RD -0,29, IC 95% -0,38, -0,20), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%). O NNT era 3,44. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 95% dos pacientes, em comparação com os 27% dos pacientes do grupo controle (Sham ou IBP).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 263 pacientes de três estudos foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,28, IC 95% -0,40, -0,17), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 87 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,40, IC 95% -0,58, -0,21), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 67 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,06$) entre os dois grupos (RD -0,20, IC 95% -0,41, 0,01) (Gráfico 17).

Gráfico 17 - Tempo em remissão

Tempo em remissão apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

Um total de 331 pacientes de cinco ensaios clínicos randomizados foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 164 pacientes: Stretta, Enteryx, TIF2, NDO cirúrgico, Endocinch e 167 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado.

O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) ao avaliar o tempo de evolução da remissão entre os dois grupos (RD -0,29, IC 95% -0,39, -0,19), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando não haver heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%). O NNT era 3,44. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 54% dos pacientes em comparação com os 25% dos pacientes do grupo controle (simulação).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 263 pacientes de três estudos foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente

significante ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,28, IC 95% -0,40, -0,17), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 44 pacientes de um estudo foi incluído. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,002$) entre os dois grupos (RD -0,41, IC 95% -0,67, -0,15), favorecendo o tratamento endoscópico.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,17$) entre os dois grupos (RD -0,29, IC 95% -0,41, 0,07) (Gráfico 18).

Gráfico 18 - Tempo em remissão apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

Número de pacientes com melhora do DRGE HRQL score > 50%

Um total de 360 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 190 pacientes: Stretta, Enteryx, NDO cirúrgico, dispositivo TIF2 e 170 pacientes do grupo controle receberam: procedimento simulado (Sham) e IBP.

A análise da RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) no escore da DRGE da HRQL com melhora > 50% entre os dois grupos (RD -0,38, IC 95% -0,47, -0,30), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando baixa heterogeneidade entre os grupos. ensaios clínicos (I^2 : 11%). O NNT foi de 2,63. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 55% dos pacientes, em comparação com 17% dos pacientes do grupo controle (Sham ou IBP).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 223 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0000$) entre os dois grupos (RD -0,39, IC 95% -0,50, -0,27), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 113 pacientes em dois ensaios. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,43, IC 95% -0,58, -0,28), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,17$) entre os dois grupos (RD -0,17, IC 95% -0,41, 0,07) (Gráfico 19).

Gráfico 19 - Número de pacientes com melhora do DRGE HRQL score > 50%

Número de pacientes com melhora do DRGE HRQL score > 50% apenas no grupo controle simulado (Sham)

Um total de 303 pacientes de quatro ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 153 pacientes: Stretta, Enteryx, NDO cirúrgico e 150 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado.

O RD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) no escore da DRGE da HRQL com melhora de > 50% entre os dois grupos (RD -0,37, IC 95% -0,47, -0,27), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade significativa entre os grupos. ensaios clínicos (I^2 : 0%). O NNT era 2,70. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 56% dos pacientes, em comparação com os 19% do grupo controle.

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 223 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,39, IC 95% -0,50, -0,27),

favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 56 pacientes em um estudo. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,002$) entre os dois grupos (RD -0,37, IC 95% -0,61, -0,13), favorecendo o tratamento endoscópico.

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O RD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,17$) entre os dois grupos (RD -0,17, IC 95% -0,41, 0,07) (Gráfico 20).

Gráfico 20 - Gráfico 18 Número de pacientes com DRGE HRQL score > 50% de melhora apenas no grupo controle simulado (Sham).

Escore média do GERD-HRQL

Um total de 626 pacientes de 10 estudos randomizados foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 350 pacientes: Stretta, NDO cirúrgico, TIF2, Gatekeeper e 276 pacientes do grupo controle recebido: Simulado (Sham), IBP, LARS.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) ao avaliar o escore média do GERD HRQL entre os dois grupos (MD - 0,92, IC95% -1,24, -0,60), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os grupos. ensaios clínicos (I^2 : 98%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 237 pacientes de três estudos foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$) entre os dois grupos (RD -7,18, IC 95% -8,68, -5,59), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando baixa heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 5%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 309 pacientes de seis estudos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,54, IC 95% -0,87, -0,21), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 99%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 80 pacientes de dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -9,14, IC 95% -12,58, -5,70), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os ensaios (I^2 : 47%) (Gráfico 21).

Gráfico 21 - Escore média do GERD-HRQL **Escore média do GERD HRQL apenas para o grupo controle simulado (Sham)**

Um total de 338 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 183 pacientes: Stretta, NDO cirúrgico, Gatekeeper, e 155 pacientes do grupo controle receberam o procedimento simulado.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) ao avaliar o escore médio da GERD HRQL entre os dois grupos (MD - 5,94, IC 95% -6,83, -5,05), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os grupos. ensaios clínicos (I^2 : 73%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 181 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$) entre os dois grupos (RD -7,37, IC 95% -8,88, -5,85), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 133 pacientes em dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -4,74, IC 95% -5,88, -3,59), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando moderada heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 47%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 24 pacientes de um estudo foi incluído. O MD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD-10,40, IC 95% -14,28, -6,52), favorecendo o tratamento endoscópico (Gráfico 22).

Gráfico 22 - Escore média do GERD HRQL apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Eliminação da regurgitação problemática

Um total de 253 pacientes de quatro ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 157 pacientes: Stretta, TIF2, Endocinch, e 96 pacientes do grupo controle receberam: Sham, IBP, Sham + IBP.

A análise de RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na eliminação de regurgitação problemática entre os dois grupos (RD -0,32, IC 95% -0,43, -0,20), favorecendo o tratamento endoscópico e demonstrando baixa heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 10%). O NNT foi 3,12. Os diferentes tratamentos endoscópicos foram eficazes na obtenção desse resultado em 71% dos pacientes em comparação aos 36% dos pacientes do grupo controle (Sham ou IBP).

Nos três meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 40 pacientes de um estudo foi incluído. O RD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,004$) entre os dois grupos (RD -0,31, IC 95% -0,44, -0,18), favorecendo o tratamento endoscópico.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos um total de 213 pacientes de três estudos. O RD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD -0,43, IC 95% -0,58, -0,28), favorecendo o tratamento endoscópico e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%) (Gráfico 23).

Gráfico 23 - Eliminação de regurgitação problemática

Qualidade de vida - Pontuação de azia

Um total de 434 pacientes de seis ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 268 pacientes: Stretta, TIF2, Endocinch, Gatekeeper, e 166 pacientes do grupo controle receberam: Sham, IBP, Sham + IBP.

A análise do DM mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do escore de azia na qualidade de vida entre os dois grupos (MD -0,53, IC 95% -0,60, -0,46), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 80%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 40 pacientes de um estudo foi incluído. O MD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00006$) entre os dois grupos (MD 7,70, IC 95% 3,33, 12,07), favorecendo o grupo controle.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 358 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD -0,53, IC 95% -

0,61, -0,46), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 76%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 36 pacientes de um estudo foi incluído. O MD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,15$) entre os dois grupos (RD-0,60, IC 95% -1,41, 0,21) (Gráfico 24).

Gráfico 24 - Qualidade de vida - pontuação de azia

Qualidade de vida - Pontuação de azia apenas no grupo controle simulado (Sham)

Um total de 173 pacientes de três ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 102 pacientes: Stretta, Endocinch, Gatekeeper, e 71 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado (Sham).

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do escore de azia na qualidade de vida entre os dois grupos (MD -0,60, IC 95% -0,68, -0,52), favorecendo o grupo de tratamento endoscópico e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 86%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 40 pacientes de um estudo foi incluído. O MD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00006$) entre os dois grupos (MD 7,70, IC 95% 3,33, 12,07), favorecendo o grupo controle.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 133 pacientes em dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD -0,60, IC 95% -0,68, -0,52), favorecendo os tratamentos endoscópicos e não demonstrando heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%) (Gráfico 25).

Gráfico 25 - Qualidade de vida - pontuação de azia apenas no grupo controle simulado (Sham)

Escore (físico) de qualidade de vida no SF-36

Um total de 464 pacientes de seis ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3, 6 e 12 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 249 pacientes: Stretta, Enteryx, NDO cirúrgico, Gatekeeper e 215 pacientes do grupo controle receberam: Sham e IBP.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do escore SF-36 (físico) da qualidade de vida entre os dois

grupos (MD 4,75, IC 95% 3,76, 5,74), favorecendo o grupo controle e demonstrando uma alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 77%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 245 pacientes de três estudos foram incluídos. O MD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD 4,44, IC 95% 2,52, 6,36), favorecendo o grupo controle e demonstrando uma heterogeneidade moderada entre os ensaios (I^2 : 63%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 176 pacientes em três ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD 4,44, IC 95% 3,26, 5,53), favorecendo o grupo controle e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 82%).

Nos 12 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 43 pacientes de um estudo foi incluído. O MD apresentou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (RD 13,00, IC 95% 7,77, 18,23), favorecendo o grupo controle (Gráfico 26).

Gráfico 26 - Escore (físico) de qualidade de vida no SF-36

Escore de qualidade de vida SF-36 (físico) apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Um total de 378 pacientes de cinco ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. 203 pacientes foram submetidos a tratamentos endoscópicos em 203 pacientes: Stretta, Enteryx, NDO Surgical, Gatekeeper, e 175 pacientes do grupo controle receberam um procedimento simulado.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação do escore SF-36 (físico) da qualidade de vida entre os dois grupos (MD 4,73, IC 95% 3,70, 5,77), favorecendo o grupo controle e demonstrando moderada heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 62%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 245 pacientes de três estudos foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD 4,44, IC 95% 2,52, 6,36), favorecendo o grupo controle e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 63%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 133 pacientes em dois ensaios. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD 4,85, IC 95% 3,62, 6,08), favorecendo o grupo controle e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 80%) (Gráfico 27).

Gráfico 27 - Escore de qualidade de vida SF-36 (físico) apenas para o grupo controle simulado (Sham)

Qualidade de vida - Escore DeMeester

Um total de 361 pacientes de quatro ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 201 pacientes: NDO cirúrgico, Gatekeeper, TIF2 e 160 pacientes do grupo controle receberam: Sham, LARS e IBP.

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação da qualidade de vida - escore de DeMeester entre os dois grupos (MD -5,14, IC 95% -6,43, -3,48), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 96%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 221 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD -5,48, IC 95% -6,80, -4,16), favorecendo o grupo de tratamentos endoscópicos e demonstrando uma heterogeneidade significativa entre os ensaios (I^2 : 98%).

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 140 pacientes em dois ensaios. O MD não mostrou diferença estatisticamente

significante ($P < 0,28$) entre os dois grupos (MD 3,70, IC 95% -3,01, 10,14), sem heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 0%) (Gráfico 28).

Gráfico 28 - Qualidade de vida - Escore DeMeester

Qualidade de vida - Pontuação do DeMeester apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

Um total de 219 pacientes de dois ensaios foram incluídos. O acompanhamento foi dividido em períodos de 3 e 6 meses. Os tratamentos endoscópicos foram realizados em 117 pacientes: NDO cirúrgico, Gatekeeper e 102 pacientes do grupo controle receberam o procedimento simulado (Sham).

A análise do MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) na avaliação da qualidade de vida - escore de DeMeester entre os dois grupos (MD -6,75, IC 95% -8,10, -5,39), favorecendo os tratamentos endoscópicos e demonstrando alta heterogeneidade entre os ensaios (I^2 : 83%).

Nos 3 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, foram incluídos 159 pacientes em um estudo. O MD mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,00001$) entre os dois grupos (MD -7,00, IC 95% -8,37, -5,63), favorecendo os tratamentos endoscópicos.

Nos 6 meses de análise de subgrupo de acompanhamento, um total de 60 pacientes de um estudo foi incluído. O MD não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P < 0,37$) entre os dois grupos (MD 4,10, IC 95% -4,87, 13,07) (Gráfico 29).

Gráfico 29 - Qualidade de vida - pontuação do DeMeester apenas para o grupo de controle simulado (Sham)

5 DISCUSSÃO

Uma gama de pacientes com DRGE com sintomas mal controlados após a dependência diária de IBPs está procurando ativamente um procedimento antirrefluxo eficaz. O uso de IBPs a longo prazo é caro e tem vários efeitos colaterais conhecidos. A fundoplicatura laparoscópica de Nissen é o “padrão ouro” cirúrgico, no entanto, tratamentos endoscópicos minimamente invasivos podem oferecer as vantagens de ser mais seguros com tempos de recuperação mais rápidos.

Como dito acima, os tratamentos endoscópicos para DRGE podem ser classificados em três grupos: a) Sutura endoluminal ou plicatura da junção gastroesofágica; b) Terapia por radiofrequência do esfíncter inferior do esôfago; e c) Injeção/implantação de biopolímeros em união gastroesofágica. Essa revisão sistemática e metanálise compara a eficácia de diferentes procedimentos endoscópicos a qualquer outra intervenção (procedimento simulado, IBPs ou LARS). A eficácia desses tratamentos foi medida por diferentes resultados objetivos e subjetivos.

Quanto ao desfecho principal, que avalia a eficácia geral dos diferentes procedimentos endoscópicos descritos na literatura em comparação com procedimentos simulados (Sham) e ao uso de IBPs, foi observada diferença estatisticamente significativa, favorecendo os procedimentos endoscópicos e sem heterogeneidade entre os ensaios clínicos randomizados. O tratamento endoscópico foi mais eficaz no tratamento da DRGE crônica em 62% dos pacientes, em comparação com 25% dos pacientes tratados por qualquer uma das outras intervenções.

Nesta revisão sistemática e metanálise, foram incluídos ensaios clínicos randomizados que descrevem a eficácia dos dispositivos endoscópicos NDO[®], Endocinch[®], Enteryx[®] e Gatekeeper[®], pois individualmente, eles mostram melhora nos resultados. Como por exemplo, um estudo descrito por Moura *et al.*¹⁴ que avalia a eficácia a curto e longo prazo dos dispositivos NDO[®] plicator e Enterix[®]. Mostrando uma melhora sintomática aos 3, 6 e 12 meses, com perda progressiva dessa tendência até 60 meses. Eventos adversos graves com o plicador NDO[®] incluíram dispneia após a colocação do *overtube* em dois indivíduos, um pneumotórax, um pneumoperitônio e uma perfuração gástrica. Esses pacientes foram tratados clinicamente e sem sequelas. O dispositivo foi modificado após esta experiência original e não requer mais o uso de um *overtube*, e nenhum trauma foi observado posteriormente. O dispositivo Enteryx[®] não apresentou eventos adversos neste estudo.

Pleskow *et al.*³⁹ descreveram um ensaio clínico que avalia a eficácia ao longo prazo do plicador de NDO[®], mostrando que os indivíduos que eram dependentes de IBPs antes do tratamento, 67% permaneceram sem terapia diária com IBP aos 60 meses.

Outro ensaio clínico randomizado comparou diretamente duas técnicas endoscópicas anti-DRGE: o EndoCinch[®] e o Enteryx[®]. Na análise de 6 meses, a terapia com IBP pode ser interrompida ou a dosagem reduzida em $\geq 50\%$ em 77% dos pacientes tratados com EndoCinch[®] e em 87% dos pacientes tratados com Enteryx[®]⁴⁰.

É importante observar que esses dispositivos endoscópicos (NDO[®], Endocinch[®], Enteryx[®] e Gatekeeper[®]), estão fora do mercado nos EUA devido a questões de segurança⁴¹. Devido ao fato de que essas técnicas endoscópicas atualmente não estão disponíveis no mercado, decidiu-se fazer desta maneira uma subanálise dos

procedimentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF2[®], e Stretta[®],) em comparação com procedimentos simulados (Sham) e ao uso de IBPs, observando uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo os procedimentos endoscópicos com uma heterogeneidade baixa entre os ensaios clínicos randomizados. Os tratamentos endoscópicos foram eficazes no tratamento da DRGE crônica em 64% dos pacientes em comparação aos 30% dos pacientes do grupo controle. Estes resultados são comparáveis com os da literatura. Duas metanálise descritas na literatura, uma mostrando um benefício geral aumentado do TIF2[®], realizada com o dispositivo TIF2 EsophyX[®], quando comparada a pacientes que não foram submetidos a TIF2[®]¹¹. O segundo estudo analisou o procedimento com o dispositivo de radiofrequência Stretta[®] mostrou que não houve alterações significativas nos parâmetros fisiológicos (tempo gasto a um pH menor que 4 e pressão do esfíncter esofágico inferior (LESP), capacidade de interromper os IBPs ou escore de qualidade de vida relacionado à saúde (HRQL) quando comparado com terapia simulada (Sham)¹².

Na análise individual de subgrupos por tempo de acompanhamento, pode-se observar diferença estatisticamente significativa em favor dos procedimentos endoscópicos nos grupos de acompanhamento de 3 e 6 meses, mas essa diferença não estava presente nos estudos que tiveram 12 meses de acompanhamento, tanto para o grupo que avalia todos os procedimentos endoscópicos da literatura como o grupo que só avalia os procedimentos disponíveis no mercado.

Até o momento, não existem estudos randomizados avaliando a eficácia dos procedimentos endoscópicos com mais de 12 meses de acompanhamento. Além disso, há cruzamento (crossover) de tratamento, já que um grupo de pacientes que recebeu intervenções endoscópicas necessitou de terapias adicionais como o uso de

IBP, repetição da técnica endoscópica ou cirurgia, o que limita a análise de acompanhamento.

Existem outros estudos de coorte prospectivos e retrospectivos não randomizados que relataram um período de acompanhamento prolongado com bons resultados. Por exemplo, para o dispositivo TIF2[®], Testoni *et al.*⁴² acompanharam prospectivamente 50 pacientes, 32 pacientes completaram 3 anos e 14 pacientes completaram 6 anos de acompanhamento. Outro estudo mais recente descrito por Testoni *et al.*⁴³ mostra que as taxas de pacientes que interromperam ou reduziram pela metade a terapia com inibidores da bomba de prótons aos 2, 3, 5, 7 e 10 anos após o procedimento foram de 86,7%, 84,4%, 73,5%, 83,3% e 91,7%, respectivamente. O procedimento foi realizado com sucesso em 49/50 pacientes. Complicações graves ocorreram em 2/51 procedimentos. Os 49 pacientes restantes foram reavaliados em 2 e 3 anos, 41 após 5 anos, 30 após 7 anos e 14 após 10 anos. Sete pacientes que não responderam à fundoplicatura endoscópica foram submetidos à fundoplicatura cirúrgica.

O estudo descrito por Trad *et al.*⁴⁴ responde à pergunta sobre a durabilidade terapêutica da fundoplicatura sem incisão transoral (TIF2[®]), mostrando que dos 63 pacientes, 60 estavam disponíveis em 1 ano, 52 em 3 anos e 44 em 5 anos para avaliação. A regurgitação problemática foi eliminada em 88% dos pacientes em 1 ano, 90% em 3 anos e 86% em 5 anos. A resolução dos sintomas atípicos incômodos foi alcançada em 82% dos pacientes em 1 ano, 88% em 3 anos e 80% em 5 anos. Não ocorreram eventos adversos graves. O escore total de qualidade de vida relacionada à saúde da DRGE melhorou diminuindo de 22,2 para 6,8 em 5 anos ($P < 0,001$).

Um estudo de coorte retrospectivo de oito anos descrito por Chimukangara *et al.*⁴⁵ mostra que o TIF2[®] pode produzir melhorias duradouras na qualidade de vida específica da doença em alguns pacientes com DRGE sintomática. A maioria dos pacientes retomou a terapia diária com IBP durante o período do estudo, mas com pontuações GERD-HRQL significativamente melhoradas em comparação com a linha de base e maior satisfação com sua condição médica.

O estudo prospectivo analisando a técnica TIF2[®] descrito por Stefanidis *et al.*⁴⁶ mostra que após um período de acompanhamento médio de 59 meses, os escores medianos de GERD-HRQL melhoraram significativamente de 27 (2-45) no início do estudo para 4 (0-26) ($P < 0,001$) nos 44 pacientes que completaram o estudo. A azia foi eliminada em 12 dos 21 pacientes incluídos (57,1%), a regurgitação foi eliminada em 15 dos 17 pacientes incluídos (88,2%) e finalmente a dor torácica foi eliminada em cinco dos seis pacientes incluídos (83,3%). No geral, 32 pacientes dos 44 pacientes (72,7%) que completaram o acompanhamento do estudo relataram eliminação de seu sintoma principal, sem a necessidade de administração de IBP (nenhum uso de IBP).

Bell *et al.*⁴⁷ descreveram um estudo prospectivo mostrando que o TIF 2 fornece alívio durável dos sintomas da DRGE em até 9 anos, com 69% a 80% dos pacientes tendo um resultado bem-sucedido pela resposta aos sintomas e uso de IBP.

Outros estudos prospectivos não randomizados avaliaram a eficácia ao curto e longo prazo do dispositivo Stretta. Dughera *et al.*⁴⁸ incluíram 86 pacientes, 26 pacientes completaram 8 anos de acompanhamento e o Noar *et al.*⁴⁹ avaliaram 217 pacientes e relataram um seguimento de 10 anos. Curiosamente, muitas medidas

objetivas retornam à linha de base, mas uma proporção significativa de pacientes mostra melhoria contínua nos resultados subjetivos e permanecem fora do uso de IBPs neste período. Sousa *et al.*⁵⁰ descreveram uma série de casos utilizando o dispositivo Stretta. Esta é a primeira série de casos realizado no Brasil, mostrando resultados satisfatórios, semelhantes aos relatados na literatura, com suspensão ou redução do uso diário de medicamentos e melhora dos sintomas típicos e atípicos da DRGE com uma média de seguimento de 3 meses. No entanto uma revisão sistemática e metanálise de 28 estudos: quatro randomizados (os quais estão incluídos nesta revisão), 23 estudos de coorte e um registro, mostrou que o procedimento de Stretta melhora significativamente os desfechos clínicos subjetivos e objetivos, exceto a pressão basal do LES e, portanto, deve ser considerado como uma alternativa viável no tratamento da DRGE⁵¹.

A literatura descreve novas técnicas endoscópicas para o tratamento do DREG crônico. Uma das técnicas, mas promissórias é o sistema endoscópico MUSE. Descrevendo esta técnica existem ensaios clínicos prospectivos, um por 6 meses e outro por 4 anos de acompanhamento, mostrando promissores aprimoramentos objetivos e subjetivos dos resultados^{52,53}. Este dispositivo não foi incluído no presente estudo porque nenhum ensaio clínico randomizado está disponível até o momento.

A análise de subgrupos foi realizada comparando a eficácia dos diferentes procedimentos endoscópicos *versus* IBP e procedimento simulado (Sham) separadamente. Para o primeiro subgrupo, comparando a eficácia dos tratamentos endoscópicos em comparação ao uso de IBPs, foi realizada uma metanálise de quatro ensaios clínicos randomizados onde foi observada diferença estatisticamente significativa a favor dos tratamentos endoscópicos sem heterogeneidade significativa

entre os ensaios. Os tratamentos endoscópicos foram mais eficazes no tratamento da DRGE crônica em 69% dos pacientes, em comparação com os 37% dos pacientes tratados pela intervenção IBPs.

Na análise individual de subgrupos por tempo de acompanhamento, ocorreu diferença estatisticamente significativa a favor dos procedimentos endoscópicos no grupo de acompanhamento de 6 meses, mas essa diferença não estava presente nos estudos que tiveram 12 meses de acompanhamento. Essa diferença foi perdida, provavelmente devido a dados insuficientes, já que havia apenas um estudo avaliando os resultados nesse período³⁶.

Na análise do segundo subgrupo, comparando a eficácia dos tratamentos endoscópicos com os simulados (Sham), foi encontrada diferença estatisticamente significativa, favorecendo os tratamentos endoscópicos sem heterogeneidade entre os ensaios. Os tratamentos endoscópicos foram mais eficazes no tratamento da DRGE em 54% dos pacientes, em comparação com os 12% dos pacientes submetidos a um procedimento simulado. Como no subgrupo anterior, observou-se diferença estatisticamente significativa a favor dos procedimentos endoscópicos nos grupos de acompanhamento de 3 e 6 meses, mas essa diferença não estava presente em estudos que tiveram 12 meses de acompanhamento, provavelmente devido a dados insuficientes, já que havia apenas um estudo avaliando os resultados nesse período³⁸.

Novamente foi feita uma subanálise dos procedimentos endoscópicos disponíveis no mercado (TIF2 e Stretta) em comparação com procedimentos simulados (Sham), observando uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo os procedimentos endoscópicos com uma heterogeneidade baixa entre os ensaios clínicos randomizados. Os tratamentos endoscópicos foram eficazes no

tratamento da DRGE crônica em 52% dos pacientes em comparação aos 17% dos pacientes do grupo controle. Como no subgrupo anterior, houve diferença estatisticamente significativa a favor dos procedimentos endoscópicos nos grupos de acompanhamento de 3 e 6 meses, mas essa diferença não estava presente em estudos que tiveram 12 meses de acompanhamento, provavelmente devido a dados insuficientes, já que havia apenas um estudo avaliando os resultados nesse período³⁸.

Existem vários estudos comparando a cirurgia laparoscópica com os IBPs. Um estudo randomizado descrito por Galmiche *et al.*⁸ comparando LARS vs IBP com um acompanhamento de 5 anos, mostraram que os dois grupos apresentaram taxas mais altas de “tempo em remissão” (para LARS, definido como necessidade de terapia supressora de ácido e para IBP, como controle inadequado dos sintomas após o ajuste da dose). Um estudo randomizado semelhante e grande realizado por Hatlebakk *et al.*⁵⁴ comparando LARS vs IBP em 6 meses e 5 anos de acompanhamento, mostraram que ambas as terapias eram eficazes no controle da exposição ao ácido esofágico. Neste estudo, o tempo de remissão e as taxas de exposição ao ácido esofágico foram estatisticamente significativas em até 6 meses sem heterogeneidade e 12 meses com alta heterogeneidade, respectivamente, a favor de tratamentos endoscópicos.

Nesta revisão, a maioria dos estudos relata eventos adversos clinicamente significativos moderados a graves pós-procedimento, tais como dor epigástrica, dor musculoesquelética, disfagia, dor de garganta, dor no peito, náuseas e vômitos, inchaço e flatulência, entre outros, que foram tratados clinicamente, com resolução completa e sem sequelas principais. Relatando um total de 312 eventos de 1073 procedimentos. Mostrando uma taxa de eventos de 38% para os tratamentos

endoscópicos, 24% para o procedimento simulado (Sham), 4% para o grupo em uso de IBPs e 2% para o grupo LARS.

No entanto, existem estudos que relataram eventos adversos mais graves relacionados aos procedimentos. Um estudo que avaliou o dispositivo Gatekeeper^{®33} mostrou duas perfurações da parede esofágica relacionadas ao procedimento, uma gerenciada cirurgicamente e outra clinicamente sem sequelas a longo prazo. Um estudo que avaliou o dispositivo NDO cirúrgico descreveu um pneumomediastino e um pneumoperitônio relacionados ao procedimento³⁵, tratados clinicamente e sem qualquer intervenção adicional. Um estudo avaliando o NDO cirúrgico *vs* LARS, relatou um sangramento gástrico pós-procedimento relacionado ao dispositivo NDO cirúrgico, gerenciado clinicamente sem sequelas²⁹. De todos os estudos, uma morte aos 11 meses após a intervenção (TIF2) foi relatada, esse caso de mortalidade foi considerado provavelmente não relacionado à intervenção²⁷.

Esta metanálise fornece resultados de todos os procedimentos endoscópicos disponíveis até o momento para tratar pacientes com DRGE crônica. Como essa população de pacientes é semelhante entre esses estudos, e fisiologicamente todas as terapias endoscópicas tentam aumentar a pressão do esfíncter esofágico inferior por diferentes mecanismos, reunindo os resultados desses ECRs de maneira sistemática, fornecendo uma análise detalhada dos resultados objetivos e subjetivos que podem ajudar em preencher a lacuna entre terapia médica e cirurgia convencional em pacientes que sofrem de DRGE crônica.

5.1 Limitações

Quanto às limitações dessa metanálise, há um grau moderado de heterogeneidade na análise dos diferentes desfechos, o relato de vários desfechos objetivos e subjetivos não é uniforme entre todos os estudos randomizados. Além disso, poucos estudos fornecem informações confiáveis além de 12 meses. Muitos pacientes receberam intervenções alternativas nesse período e o benefício real da intervenção endoscópica está comprometido. É importante ressaltar que não havia dados suficientes para realizar uma análise de subgrupo para o LARS separadamente.

6 CONCLUSÕES

O desenvolvimento de opções alternativas de tratamento para DRGE crônica é de interesse. Os pacientes estão destinados ao uso de IBP ou cirurgia antirrefluxo ao longo da vida, embora as atuais abordagens cirúrgicas convencionais tenham sido bem estudadas e sejam relativamente seguras, os recentes avanços nas técnicas endoluminais minimamente invasivas introduziram a possibilidade de procedimentos sem incisão.

Esta revisão sistemática e metanálise mostram uma boa eficácia a curto prazo em favor dos procedimentos endoscópicos quando comparados com um tratamento simulado (Sham) ou farmacológico ou cirúrgico. Os dados atuais sobre terapias endoluminais para o tratamento da DRGE são promissores; no entanto, o papel da endoscopia no algoritmo de tratamento da DRGE permanece incerto. Mais estudos randomizados, especialmente em dispositivos de plicatura endoscópica são necessários, porque os dados atuais disponíveis são limitados por resultados conflitantes, falta de eficácia a longo prazo e relato de resultados não homogêneos. Em conclusão, são necessários estudos prospectivos maiores, multicêntricos e randomizados, para identificar o papel das terapias endoscópicas antes que possam ser defendidas como uma solução eficaz de DRGE.

Anexo A - *Checklist adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)*

Seção/tópico

- 1. Título:** Identificação como revisão sistemática ou metanálise, ou ambos.
- 2. Resumo:** Resumo estruturado em: contexto, objetivo, tipo de dados, critérios de inclusão no estudo, participantes, intervenções, metodologia, resultados, limitações, implicações dos achados, e número de registro de revisão sistemática.

Introdução

- 3. Raciocínio:** Descrição da razão da revisão em um contexto já conhecido.
- 4. Objetivo:** Prover clara menção sobre os participantes, as comparações, os desfechos avaliados e o desenho de estudo.

Métodos

- 5. Protocolo e registro:** Indicação se existe protocolo em andamento; e se existente, onde o mesmo pode ser acessado. Se registrado, qual é o número.
- 6. Critérios de inclusão:** Especificação das características do estudo considerando as que foram utilizadas para os critérios de elegibilidade.
- 7. Tipos de informação:** Descrição de todas as informações utilizadas na busca bibliográfica e data da última busca.
- 8. Pesquisa:** Apresentação de toda estratégia de busca eletrônica em pelo menos um banco de dados, incluindo todos os filtros utilizados de modo a permitir a reprodução da busca.
- 9. Seleção de estudos:** Estado do processo de seleção dos estudos selecionados (rastreamento, critérios de elegibilidade, revisão sistemática, metanálises).
- 10. Coleta de dados:** Descrição do processo de extração de dados dos relatos, de qualquer processo de obtenção e confirmação dos dados pelo investigador.
- 11. Itens coletados:** Lista de todos os dados coletados, quaisquer estimativas ou simplificações assumidas.
- 12. Risco individual de vieses:** Descrição dos métodos de aferição utilizados para reduzir o risco de vieses em estudos individualizados; e como essa informação pode ser utilizada na unificação dos dados.
- 13. Resumo das aferições:** Descrições de como os dados foram analisados (proporções, médias, medianas etc.).
- 14. Síntese dos resultados:** Descrição dos métodos para aferir os dados e combinar resultados de estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.
- 15. Risco de vieses através dos estudos:** Especificação e aferição de qualquer tipo de viés que poderia atrapalhar a análise cumulativa (viés de publicação, por exemplo).

- 16. Análises adicionais:** Descrições dos métodos adicionais de aferição (sensibilidade, especificidade, regressões etc.).

Resultados

- 17. Seleção de estudos:** Número de estudos rastreados, eleitos, e incluídos na revisão; e razões para exclusão em cada estágio e de preferência com utilização de diagramas de fluxo para representação gráfica.
- 18. Características dos estudos:** Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas.
- 19. Risco de vieses nos estudos:** Análise individual de cada estudo buscando tipos de dados coletados (tamanho de amostra populacional, desenho de estudo) e referências citadas. Apresentação dos riscos de vieses para cada estudo, se disponíveis, verificando se houve alguma metodologia para aferição dos mesmos (verificar item 12).
- 20. Resultados individuais dos estudos:** Devem ser considerados para todos os desfechos presentes e avaliados em cada estudo: (a) resumo dos dados do grupo intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, de preferência com demonstração gráfica (Forest plot).
- 21. Síntese dos resultados:** Apresentação dos resultados de cada metanálise apresentada, incluindo intervalos de confiança e análises de consistência.
- 22. Risco de vieses através dos estudos:** Apresentação dos resultados de qualquer risco de vieses através dos estudos (verificar item 15).
- 23. Análise adicional:** Fornecimento de análises adicionais dos estudos, se realizadas (verificar item 16).

Discussão

- 24. Sumário das evidências:** Sumário dos principais achados, incluindo a força de cada evidência para os principais desfechos avaliados, considerando a utilização de grupos chaves.
- 25. Limitações:** Discutir a limitação do estudo e dos desfechos encontrados (risco de vieses de seleção e de publicação, por exemplo).
- 26. Conclusões:** Fornecer a interpretação global dos resultados dentro do contexto avaliado e implicações para pesquisas futuras.
- 27. Fomento:** Descrição de fomentos que propiciaram a realização dos estudos.

8 REFERÊNCIAS

1. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, Sonnenberg A, Stanghellini V, Stewart WF, Tack J, Talley NJ, Whitehead W, Revicki DA. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(6):543-52.
2. Moraes-Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(2):122-7.
3. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
4. Moraes-Filho JP. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18 Suppl:23-6.
5. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*. 2013;62(10):1406-14.
6. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014;63(7):1185-93.

7. Demeester TR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal reflux. *Ann Surg.* 1974;180(4):511-25.
8. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell L; LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(19):1969-77.
9. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(18):2331-8.
10. Rothstein RI. Endoscopic therapy of gastroesophageal reflux disease: outcomes of the randomized-controlled trials done to date. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):594-602.
11. Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y, Chen J. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(3):1032-44.
12. Lipka S, Kumar A, Richter JE. No evidence for efficacy of radiofrequency ablation for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1058-67 e1.

13. Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RC, Wilson EB, Trad KS, Dolan JP, Perry KA, Oelschlager BK, Soper NJ, Snyder BE, Burch MA, Melvin WS, Reavis KM, Turgeon DG, Hungness ES, Diggs BS. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(2):324-33 e5.
14. De Moura EGH, Sallum RAA, Nasi A, Coronel M, De Moura DTH, De Moura ETH, Minata MK, Cury M, Falcão A, Cecconello I, Sakai P. Endoscopic polymer injection and endoluminal plication in treatment of gastroesophageal reflux disease: evaluation of long-term results. *Endosc Int Open*. 2018;6(5):E630-E6.
15. Arts J, Bisschops R, Blondeau K, Farre R, Vos R, Holvoet L, Caenepeel P, Lerut A, Tack J. A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro-esophageal junction in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):222-30.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
17. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
18. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, Tapia FV, Harkabus MA. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 1996;183(3):217-24.

19. Chan Y, Ching JY, Cheung CM, Tsoi KK, Polder-Verkiel S, Pang SH, Quan WL, Kee KM, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(3):452-60.
20. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(9):1102-11.
21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
24. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991;337(8746):867-72.

25. Hakansson B, Montgomery M, Cadiere GB, Rajan A, Bruley des Varannes S, Lerhun M, Coron E, Tack J, Bischops R, Thorell A, Arnelo U, Lundell L. Randomised clinical trial: transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(11-12):1261-70.
26. Rinsma NF, Farre R, Bouvy ND, Masclee AA, Conchillo JM. The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):220-8.
27. Wittelman BP, Conchillo JM, Rinsma NF, Betzel B, Peeters A, Koek GH, Stassen LP, Bouvy ND. Randomized controlled trial of transoral incisionless fundoplication vs. proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(4):531-42.
28. Trad KS, Barnes WE, Simoni G, Shughoury AB, Mavrelis PG, Raza M, Heise JA, Turgeon DG, Fox MA. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: the TEMPO Randomized Clinical Trial. *Surg Innov.* 2015;22(1):26-40.
29. Kaindlstorfer A, Koch OO, Antoniou SA, Asche KU, Granderath FA, Pointner R. A randomized trial on endoscopic full-thickness gastroplication versus laparoscopic antireflux surgery in GERD patients without hiatal hernias. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(2):212-22.

30. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R, Edmundowicz S, Kline M, Mason R, Wolfe MM. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;125(3):668-76.
31. Antoniou SA, Koch OO, Kaindlstorfer A, Asche KU, Berger J, Granderath FA, Pointner R. Endoscopic full-thickness plication versus laparoscopic fundoplication: a prospective study on quality of life and symptom control. *Surg Endosc*. 2012;26(4):1063-8.
32. Schwartz MP, Wellink H, Gooszen HG, Conchillo JM, Samsom M, Smout AJ. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised, sham-controlled trial. *Gut*. 2007;56(1):20-8.
33. Fockens P, Cohen L, Edmundowicz SA, Binmoeller K, Rothstein RI, Smith D, Lin E, Nickl N, Overholt B, Kahrilas PJ, Vakil N, Abdel Aziz Hassan AM, Lehman GA. Prospective randomized controlled trial of an injectable esophageal prosthesis versus a sham procedure for endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010;24(6):1387-97.
34. Deviere J, Costamagna G, Neuhaus H, Voderholzer W, Louis H, Tringali A, Marchese M, Fiedler T, Darb-Esfahani P, Schumacher B. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial. *Gastroenterology*. 2005;128(3):532-40.

-
35. Rothstein R, Filipi C, Caca K, Pruitt R, Mergener K, Torquati A, Haber G, Chen Y, Chang K, Wong D, Deviere J, Pleskow D, Lightdale C, Ades A, Kozarek R, Richards W, Lembo A. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;131(3):704-12.
 36. Coron E, Sebille V, Cadiot G, Zerbib F, Ducrotte P, Ducrot F, Poudoux P, Arts J, Le Rhun M, Piche T, Bruley des Varannes S, Galmiche JP; Consortium de Recherche Indépendant sur le Traitement et L'exploration du Reflux Gastro-oesophagien et de L'endobrachyoesophage (CRITERE). Clinical trial: Radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1147-58.
 37. Montgomery M, Hakanson B, Ljungqvist O, Ahlman B, Thorell A. Twelve months' follow-up after treatment with the EndoCinch endoscopic technique for gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(12):1382-9.
 38. Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A, Mattar SG, McNulty G, Kongkam P, Guda MF, Lehman GA. A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010;24(4):818-25.
 39. Pleskow D, Rothstein R, Kozarek R, Haber G, Gostout C, Lo S, Hawes R, Lembo A. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: Five-year long-term multicenter results. *Surg Endosc*. 2008;22(2):326-32.

40. Domagk D, Menzel J, Seidel M, Ullerich H, Pohle T, Heinecke A, Domschke W, Kucharzik T. Endoluminal gastroplasty (EndoCinch) versus endoscopic polymer implantation (Enteryx) for treatment of gastroesophageal reflux disease: 6-month results of a prospective, randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):422-30.
41. Committee AT, Thosani N, Goodman A, Manfredi M, Navaneethan U, Parsi MA, Smith ZL, Sullivan SA, Banerjee S, Maple JT. Endoscopic anti-reflux devices (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2017;86(6):931-48.
42. Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, Vailati C, Passaretti S. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study. *Surg Endosc*. 2015;29(9):2770-80.
43. Testoni PA, Testoni S, Distefano G, Mazzoleni G, Fanti L, Passaretti S. Transoral incisionless fundoplication with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years. *Endosc Int Open*. 2019;7(5):E647-E54.
44. Trad KS, Barnes WE, Prevou ER, Simoni G, Steffen JA, Shughoury AB, Raza M, Heise JA, Fox MA, Mavrelis PG. The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-effective. *Surg Innov*. 2018;25(2):149-57.

45. Chimukangara M, Jalilvand AD, Melvin WS, Perry KA. Long-term reported outcomes of transoral incisionless fundoplication: an 8-year cohort study. *Surg Endosc.* 2019;33(4):1304-9.
46. Stefanidis G, Viazis N, Kotsikoros N, Tsoukalas N, Lala E, Theocharis L, Fassaris A, Manolakopoulos S. Long-term benefit of transoral incisionless fundoplication using the esophyx device for the management of gastroesophageal reflux disease responsive to medical therapy. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1-8.
47. Bell RCW, Freeman K, Heidrick R, Ayazi S. Transoral incisionless fundoplication demonstrates durability at up to 9 years. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211004827.
48. Dughera L, Rotondano G, De Cento M, Cassolino P, Cisarò F. Durability of Stretta Radiofrequency Treatment for GERD: Results of an 8-Year Follow-Up. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:531907.
49. Noar M, Squires P, Noar E, Lee M. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2323-33.
50. Souza TF, Grecco E, Quadros LG, Albuquerque YD, Azor FO, Galvao Neto M. Short-Term Results of Minimally Invasive Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease by Radiofrequency (Stretta): First Brazilian Series of Cases. *Arq Gastroenterol.* 2018;55Suppl 1(Suppl 1):52-5.

51. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2017;31(12):4865-82.
52. Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, Bapaye A, Kiesslich R, Schoppmann SF, Kessler WR, Selzer DJ, Broderick RC, Lehman GA, Horgan S. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc.* 2015;29(1):220-9.
53. Kim HJ, Kwon CI, Kessler WR, Selzer DJ, McNulty G, Bapaye A, Bonavina L, Lehman GA. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE endoscopic stapling device. *Surg Endosc.* 2016;30(8):3402-8.
54. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Attwood SE, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell LR; LOTUS Study Group. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):678-85 e3.