KARIME LUCAS UEMURA

Piloromiotomia endoscópica (G-POEM) para o tratamento da gastroparesia refratária: 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
2022

KARIME LUCAS UEMURA

Piloromiotomia endoscópica (G-POEM) para o tratamento da gastroparesia refratária: 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
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Uemura, Karime Lucas
Piloromiotomia endoscópica (G-POEM) para o tratamento da gastroparesia refratária : revisão sistemática e metanálise / Karime Lucas Uemura. -- São Paulo, 2022.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Gastroparesia 2.Piloromiotomia 3.Cirurgia 4.Revisão sistemática 5.Metanálise

USP/FM/DBD-096/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Deus não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo só depende de nossa vontade e perseverança.”

Albert Einstein

Aos meus amados pais, Afonso e Telma, meus maiores incentivadores e meus exemplos de vida. Sem o apoio e a dedicação de vocês, eu jamais teria chegado até aqui.

Ao meu marido, Ricardo, meu parceiro na vida e na medicina, minha inspiração diária de como evoluir como pessoa e profissional.

Aos meus filhos, Isabela e Ricardinho, por quem meu coração bate fora do peito. Amor desmedido, capaz de despertar o desejo de ser melhor a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, orientador desta tese, pesquisador incansável e grande incentivador para o meu crescimento profissional. Minha imensa gratidão pelas oportunidades e ajuda.

Ao Prof. Dr. Dalton Chaves, pioneiro desta técnica descrita nessa tese, meus mais sinceros agradecimentos pelo apoio e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, pelo incentivo e oportunidades oferecidas durante a trajetória da minha carreira como endoscopista.

Ao Prof. Dr. Wanderly Marques Bernardes, minha eterna gratidão por todo o ensinamento e ajuda, que tornaram esse sonho possível.

Ao Prof. Dr Flávio Steinwurz, meu mentor na área das doenças inflamatórias intestinais, meus eternos agradecimentos pelos ensinamentos, incentivos e oportunidades.

À Prof. Dra. Andrea Vieira, minha gratidão pela amizade, apoio e torcida. Uma honra tê-la como um grande exemplo.

Aos médicos assistentes, colegas e residentes do serviço de endoscopia gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela minha formação e amizade.

Aos colegas do serviço de endoscopia do Hospital do Coração (HCor) e grupo Fleury, pela amizade e apoio.

À Sra. Priscilla Vargas Azevedo de Lima, pela revisão e formatação desta dissertação.

À secretária da Pós-Graduação do programa de Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Vilma Libério, pela disponibilidade e orientações.

Aos meus irmãos Idamar e Tatiane (*in memoriam*), por torcerem de lá de cima e Thaisa e Flávio, por estarem sempre presentes, torcendo e vibrando por cada conquista.

Aos meus sogros, Tsuneo Uemura e Sumiko Uemura, pela torcida e apoio fundamental para a realização desse projeto.

Aos meus tios, tias, primos e primas, pela união e amor incondicional.

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

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 quadros
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 G-POEM: a história desde os princípios cirúrgicos até o seu desenvolvimento 14

2 OBJETIVO 19

3 MÉTODOS 21
3.1 Protocolo e Registro 22
3.2 Critérios de Elegibilidade 23
3.3 Fontes de Informação 24
3.4 Pesquisa 24
3.5 Seleção de Estudos 25
3.6 Processo de Coleta de Dados 26
3.7 Risco de Parcialidade e Qualidade dos Estudos 27
3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística 27

4 RESULTADOS 28
4.1 Seleção de Estudos 29
4.2 Características do Estudo 30
4.3 Avaliação da Qualidade 34
4.4 Metanálise 37
4.4.1 GCSI 37
4.4.2 GCSI subgrupo 38
4.4.3 GES 40
4.4.4 Sucesso clínico 40
4.5 Análises Adicionais 41

5 DISCUSSÃO 42

6 CONCLUSÃO 58

7 ANEXOS 60

8 REFERÊNCIAS 64

APÊNDICE 80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CENTRAL	-	*Cochrane Central Register of Controlled Trials*
CMA	-	Metanálise abrangente
CSA	-	Área da seção transversal
Endoflip™	-	*Endoscopic functional luminal imaging probe*
FDA	-	*Food and Drug Administration*
GCSI	-	Índice de sintomas cardinais da gastroparesia
GES	-	Cintilografia de esvaziamento gástrico
GP	-	Gastroparesia
G-POEM	-	Piloromiotomia endoscópica oral gástrica
GRADE	-	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
I2	-	Inconsistência
IC/CI	-	Intervalo de confiança
IMC	-	Índice de massa corpórea
JBI	-	*Joanna Briggs Institute*
LILACS	-	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
m	-	Mês
MEDLINE	-	*Medical Literature Analysis and Retrival System Online*
MOOSE	-	*Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology*
No	-	Número
POEM	-	*Per oral endoscopic myotomy/Cardiomiotomia endoscópica peroral*
PRISMA Meta-Analyses	-	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO	-	*International Prospective Register of Systematic Reviews*
RevMan	-	*Review Manager*
SD/DP	-	*Standard deviation*/Desvio padrão
SII	-	Síndrome do intestino irritável

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia de gastroparesia 3

Quadro 2 - Diferenciando dispepsia funcional e gastroparesia.....6

Quadro 3 - Estudos de avaliação de qualidade para séries de casos 35

Quadro 4 - Estudos excluídos.....48

Quadro 5 - Classificação dos eventos adversos de acordo com a gravidade 56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens e desenho das diferentes etapas do procedimento G-POEM. A, injeção submucosa de solução salina misturada com índigo carmin. B, Incisão longitudinal da mucosa para criar o acesso ao túnel. C, Criação de túnel por dissecção submucosa. D, Visão do processo do túnel no espaço submucoso mostrando o músculo circular gástrico às 18h e mucosa ao meio-dia. E, Miotomia retrógrada do piloro e muscular antral acima de 3 cm. F, Fechamento do defeito da mucosa com endoclips 17

Figura 2 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos.....32

Tabela 2 - Qualidade de evidência dos estudos selecionados de acordo com os critérios do GRADE 36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - *Forest plot* - GCSI antes e após o G-POEM 37

Gráfico 2 - *Forest plot* para comparar o GCSI antes e após o G-POEM sem o estudo *outlier* 38

Gráfico 3 - *Funnel plot* demonstrando o estudo *outlier* na análise do GCSI 38

Gráfico 4 - *Forest plot* - GCSI subgrupo antes e após o G-POEM 39

Gráfico 5 - *Forest plot* - GES antes e após o G-POEM 40

Gráfico 6 - *Forest plot* - sucesso clínico 50

Gráfico 7 - Eventos adversos 55

RESUMO

Uemura KL. *Piloromiotomia endoscópica (G-POEM) para o tratamento da gastroparesia refratária*: revisão sistemática e metanálise [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: a piloromiotomia oral endoscópica gástrica (G-POEM) é uma nova opção terapêutica para gastroparesia refratária (GP), que é uma síndrome de difícil manejo clínico devido poucas opções terapêuticas medicamentosas disponíveis, com importantes eventos adversos. Uma revisão sistemática e metanálise foram realizadas para avaliar a eficácia do G-POEM na GP refratária. Para a qualidade da evidência, foram utilizados os critérios de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (GRADE). **Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando MEDLINE, Embase, biblioteca Cochrane, LILACS e o índice de citação Science para estudos relacionados ao G-POEM desde o início de sua técnica em 2013 até janeiro de 2019. Foram selecionados estudos que analisaram o índice de sintomas cardinais da gastroparesia (GCSI) e cintilografia de esvaziamento gástrico em fase sólida (GES) de 4 horas, antes e após o procedimento para verificar a eficácia do G-POEM, como principais resultados avaliados. Como desfechos secundários, foram analisados o sucesso clínico e os eventos adversos. Uma análise foi realizada usando RevMan 5.3. **Resultados:** dez estudos envolvendo 281 pacientes foram incluídos nesta revisão sistemática. A diferença média combinada no GCSI após o procedimento foi de 1,76 (IC 95%: [1,43; 2,08], I^2 = 72%). Também foi realizada análise de subgrupo GCSI pela duração do acompanhamento, que mostrou uma diferença média combinada de 1,84 (IC 95%: [1,57; 2,12], I^2 = 71%). A diferença média combinada no GES após o procedimento foi de 26,28 (IC 95%: [19,74; 32,83], I^2 = 87%), correspondendo a uma queda significativa nos valores percentuais da cintilografia de retenção gástrica em 4 horas. Os eventos adversos mais comuns foram os relacionados ao sangramento do trato gastrointestinal, presente em 32% dos pacientes, seguido da dor abdominal (30%) e do pneumoperitônio (24%). A maioria dos eventos, segundo a classificação conforme a gravidade estabelecida pela Associação Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) foi considerado leve ou moderada. **Conclusão:** a metanálise demonstra que o G-POEM é eficaz e seguro, mostrando resultados promissores na resposta clínica e na cintilografia de esvaziamento gástrico para gastroparesia. Portanto, pode ser considerado no manejo da gastroparesia refratária.

Descritores: Gastroparesia; Piloromiotomia; Cirurgia; Revisão sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Uemura KL. *Peroral endoscopic pyloromyotomy for gastroparesis (G-POEM):* a systematic review and meta-analysis [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Background and aim: gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) is a new therapeutic option for refractory gastroparesis (GP), which is a syndrome that is difficult to manage clinically due to the few therapeutic drug options available, with important adverse events. A systematic review and meta-analysis was conducted to assess the effectiveness of G-POEM in refractory GP. For the quality of evidence, we used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria. **Methods:** we performed a literature search using MEDLINE, Embase, Cochrane library, LILACS and the Science citation index for studies related to G-POEM from the inception of its technique in 2013 through January 2019. We selected studies that analyzed the gastroparesis cardinal symptom index (GCSI) and 4-hour solid-phase gastric emptying scintigraphy (GES) before and after the procedure to verify the efficacy of G-POEM, the main outcome measured. As secondary outcomes, clinical success and adverse events were analyzed. An analysis was performed using RevMan 5.3. **Results: t**en studies comprising 281 patients were included in this systematic review. The pooled mean difference in GCSI following the procedure was 1.76 (95% CI: [1.43; 2.08], I^2= 72%). We also performed GCSI subgroup analysis by follow-up duration that showed a pooled mean difference of 1.84 (95% CI: [1.57; 2.12], I^2=71%). The pooled mean difference in GES after the procedure was 26.28 (95% CI: [19.74; 32.83], I^2=87%), corresponding to a significant drop in percentage values of the gastric retention 4-hour scintigraphy. The most common adverse events were those related to bleeding from the gastrointestinal tract, present in 32% of patients, followed by abdominal pain (30%) and pneumoperitoneum (24%). Most events, according to the severity classification established by the American Association of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) were considered mild or moderate. **Conclusion: t**he meta-analysis demonstrates that G-POEM is effective and safe and shows promising outcomes in the clinical response and gastric emptying scintigraphy for gastroparesis. Therefore, it should be considered in the management of refractory gastroparesis.

Descriptors: Gastroparesis; Pyloromyotomy; Surgery; Review, systematic; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

Gastroparesia (GP) é uma síndrome de difícil tratamento em que o diagnóstico é suspeitado por uma constelação de sintomas clínicos e posteriormente confirmado com base na endoscopia digestiva alta normal que exclui qualquer obstrução estrutural mais o estudo de cintilografia de esvaziamento gástrico de 4 horas, comprovando comprometimento do mesmo[1].

Múltiplas condições têm sido associadas à gastroparesia, e as principais etiologias são idiopática (36%), e as secundárias ao diabetes mellitus (29%) e cirurgias (13%)[1,2]. Distúrbios pós-infecciosos, infiltrativos e neurológicos, como amiloidose e parkinsonismo, também estão associados[2]. São exemplos de procedimentos cirúrgicos que podem levar à gastroparesia: a fundoplicatura de Nissen, cirurgia bariátrica, colecistectomia e outros procedimentos de bypass gástrico, como gastrojejunostomia em Y de Roux, além de transplante cardíaco e pulmonar[3,4]. O Quadro 1 demonstra as possíveis causas de gastroparesia.

Quadro 1 - Etiologia de gastroparesia

Idiopática
Diabetes Mellitus (tipo 1 e tipo 2)
Pós-cirúrgica (fundoplicatura e vagotomia)
Desordens do tecido conectivo (esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico)
Síndrome paraneoplásica (tumor de pequenas células de pulmão)
Pós-viral (norovírus, Epstein-Barr vírus, citomegalovírus e herpesvírus)
Doenças infiltrativas (amiloidose)
Doenças neurológicas (Parkinson, disautonomia)
Medicamentos (opioides, antibióticos, antiarrítmicos e anticonvulsivantes)
Vascular (isquemia mesentérica)
Insuficiência renal

Fonte: Adaptado de Stein *et al.*[5] e Camilleri *et al.*[6].

A prevalência de gastroparesia é difícil de estimar devido à correlação relativamente pobre dos sintomas com o esvaziamento gástrico, e a necessidade de se aplicar um teste para o seu diagnóstico. Não está claro se a maioria dos pacientes com gastroparesia procuram atendimento médico ou se são encaminhados aos gastroenterologistas e, portanto, a verdadeira prevalência de gastroparesia não é conhecida. Somado à isso, existe a correlação desses sintomas com os sintomas da dispepsia funcional, causando confusão e dificuldade para se concluir o diagnóstico de gastroparesia[7].

Um estudo de base populacional realizado nos residentes do condado de Olmsted, Minnesota, publicado em 2009, serve de referência nesse assunto até os dias de hoje, por ter sido realizado em uma grande população que foi acompanhada de 1996 a 2006. Avaliaram cerca de 3.604 casos de gastroparesia possível, dos quais 83 pacientes foram classificados como

gastroparesia definitiva, enquanto 44 foram prováveis e 95 casos possíveis de gastroparesia. Foram utilizados critérios para classificar a GP em definida, provável e possível, além de critérios para se estabelecer a incidência e a prevalência de gastroparesia nessa população. Mulheres tiverem incidência e prevalência quatro vezes maior de GP do que os homens. A incidência de GP foi de 2,4 por 100.000 hab/ano para homens e 9,8 por 100.000 hab/ano para mulheres, enquanto a prevalência de GP foi de 9,6 por 100.000 hab/ano para homens e 37,8 por 100.000 habitantes para mulheres. As mulheres representavam 82% da população do estudo (68 de 83 pacientes com gastroparesia definitiva). A idade média (± DP) no momento do diagnóstico de gastroparesia definitiva foi de 44 (± 21) anos, com variação de 4-86 anos. Este estudo foi conduzido em uma comunidade predominantemente branca e dados sobre a prevalência da gastroparesia em populações hispânicas ou negras não foram estimadas[8].

Vários estudos mostraram que o sexo feminino estava associado ao retardo do esvaziamento gástrico tanto em pacientes portadores de dispepsias funcionais quanto em pacientes com diabetes[9,10]. Em alguns estudos, o tempo de trânsito gastrointestinal foi significativamente prolongado durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando os níveis de progesterona estavam aumentados em comparação com a fase folicular[11,12]. Uma outra explicação possível é uma diferença no comportamento quanto à procura de cuidados médicos. É geralmente aceito que a maioria dos distúrbios gastrointestinais funcionais são mais comuns em mulheres do que em homens e pacientes do sexo feminino com síndrome do intestino irritável

(SII) e/ou dispepsia funcional procuram atendimento médico com mais frequência do que os homens[10].

Estudos mais recentes têm sugerido que a prevalência de gastroparesia está subestimada e a prevalência é maior, em torno de 1,8% da população geral enquanto apenas 0,2% são diagnosticados[7]. Isso se relaciona com a falta de consciência do transtorno e confusão diagnóstica existente causada por uma sobreposição dos sintomas de gastroparesia com os sintomas da dispepsia funcional. O mesmo estudo relatou que as taxas de idas às consultas médicas foram semelhantes entre os indivíduos com sintomas típicos para gastroparesia e indivíduos com dispepsia; no entanto, aqueles com sintomas semelhantes ao da gastroparesia eram improváveis de passar por um teste de esvaziamento gástrico[7].

Esses pacientes deveriam, portanto, serem submetidos a exames como a cintilografia ou mais recentemente, o teste respiratório para o esvaziamento gástrico para se estabelecer o diagnóstico diferencial entre as duas doenças. Na prática clínica, muitas vezes isso não acontece e o paciente é diagnosticado erroneamente como dispéptico funcional. Os critérios para o diagnóstico da dispepsia funcional são clínicos e baseados nos critérios de Roma IV[13]. As diferenças entre a dispepsia funcional e a gastroparesia estão demonstradas no Quadro 2.

Quadro 2 - Diferenciando dispepsia funcional e gastroparesia

Achados	Gastroparesia	Dispepsia funcional
Fisiopatologia	Motilidade e disfunção sensorial Perda das células intersticiais de Cajal	Disfunção sensorial Acomodação prejudicada
Sintomas predominantes	Náusea, vômito e dor pós-prandial A perda de peso ocorre frequentemente	Saciedade precoce, plenitude pós-prandial, dor ou queimação epigástrica
Diagnóstico	Cintilografia gástrica, capsula endoscópica para motilidade, teste respiratório com C13 espirulina	Critérios de Roma IV
Achados da cintilografia gástrica: retardado, acelerado e normal	Retardado	1/3 retardado, < 5% acelerado, 2/3 normal
Tempo de sintomas	Recente ou maior que 3meses Aumenta e diminui	Início dos sintomas há 6 meses, duração de pelo menos 3 meses com sintomas ocorrendo 3 dias/semana
Uso de inibidor de bomba de prótons	Pode causar retardo no esvaziamento gástrico	Ajuda nos sintomas
Antidepressivo tricíclico	± Benefício	Benefício

Fonte: Adaptado de Moshiree *et al*.[14].

Os sintomas de dispepsia funcional também incluem a saciedade precoce e a plenitude pós-prandial, bem como dor e queimação epigástrica, enquanto náusea com vômitos ou perda de peso, são frequentemente vistos na gastroparesia[15,16].

Em relação aos sintomas da GP, são eles: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náuseas, vômitos, inchaço abdominal e desconforto/dor no andar superior do abdome. Alguns casos podem apresentar ainda sintomas mais graves de desidratação, distúrbios eletrolíticos, perda de peso

e desnutrição; além de poderem manifestar complicações que incluem esofagite, síndrome de Mallory-Weiss e bezoares[2].

Náusea é o sintoma predominante em quase todos os pacientes com GP, presente em mais de 90% deles, seguido de vômitos que acometem 84% dos pacientes e da saciedade precoce, que acomete 60% dos pacientes[1,2,17].

A patogênese do esvaziamento gástrico retardado não foi ainda totalmente elucidada mas acredita-se ser decorrente de uma disfunção neuromuscular e os mecanismos básicos que levam à gastroparesia envolvem alterações do sistema nervoso autônomo (particularmente função vagal), células musculares lisas, neurônios entéricos e células intersticiais de Cajal, que levam a anormalidades do fundo, antro e descoordenação antroduodenal, disfunção pilórica e/ou motilidade anormal do intestino delgado[6,18].

Com os principais avanços atuais na fisiopatologia da GP, foi reconhecido o sincício SIP [***S****mooth muscle cells* - células musculares lisas (SMC), ***I****nstertitial cells of Cajal* - células intersticiais de Cajal (ICC) e ***P****latelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide* - células positivas para o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (*P*DGFRα+)] como a unidade de marcapasso ao invés de apenas as ICC sozinhas, além da GP pode ser parte de um distúrbio pan-entérico autoimune e/ou autonômico com desequilíbrio de macrófagos[19]. O SIP funciona, então, como um marca-passo que regula a função motora do estômago. Anormalidades envolvendo esses mecanismos causam GP ao provocar hipomotilidade antral e menos frequentemente disfunção pilórica[20,21].

A função fundamental gástrica é produzir ácido e facilitar a digestão dos alimentos. Além disso, as principais funções motoras do estômago são a acomodação, que ocorre no fundo gástrico e permite a entrega e armazenamento de alimentos, que se misturam com as enzimas gástricas e suco gástrico, para formar o quimo. No antro, ocorre trituração dos alimentos em fragmentos menores, por meio de contrações coordenadas, circunferenciais e de grande amplitude. Essas contrações estabelecem altas forças de cisalhamento de líquido e impelem partículas de alimentos contra o piloro fechado. O piloro precisa, então, peneirar partículas de 1-3 mm, permitindo a passagem dessas partículas para o duodeno para se misturarem com a bile e enzimas pancreáticas[6,19].

A acomodação gástrica é modulada pela inervação vagal aferente enquanto as contrações do antro gástrico são moduladas pela inervação vagal extrínseca e pelos neurônios colinérgicos intrínsecos. Os mecanismos intrínsecos inibitórios, facilitam o relaxamento pilórico e a peristalse gástrica[6,22]. A inervação extrínseca interage com a via excitatória intrínseca, transmitindo o sinal pelas células intersticiais de Cajal e células positivas para o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (*P*DGFRα+), para as células do músculo liso do trato gastrointestinal (TGI) e fazem com que a túnica muscular (músculo liso) se comporte como um sincício elétrico multicelular. As fibras vagais extrínsecas e dos nervos entéricos, estimulam as células intersticiais que pela sua função de marcapasso gástrico, transmitem o estímulo para as SMCs produzindo contrações coordenadas que começam no estômago proximal e se propagam em direção ao piloro[6,21–23].

O rompimento do sincício SIP foi demonstrado em estudos que examinam amostras de tecido gástrico em pacientes com GP. Observa-se uma redução das ICCs na GP diabética e idiopática e redução das células *P*DGFα+ na GP idiopática o que prejudicam a coordenação motora, podendo causar o esvaziamento gástrico retardado[24,25].

O papel da inflamação induzida por macrófagos na GP é controverso, embora a maioria dos estudos sugira desequilíbrio entre macrófagos M1 pró-inflamatórios e macrófagos M2 anti-inflamatórios. Foi demonstrado em estudos de modelo animal que macrófagos M2 carregam altos níveis de heme oxigenase-1 (HO-1) e são capazes de reverter o esvaziamento gástrico retardado por reduzir o estresse oxidativo do tecido neural, a resistência insulínica e a hiperglicemia[26]. Grover *et al*.[27] observaram, em humanos, uma correlação direta entre o número de macrófagos CD206+ (anti-inflamatórios) e o número das ICCs, tanto em pacientes com gastroparesia diabética quanto nos pacientes com GP idiopática, sugerindo que a depleção das ICCs possa ser decorrente da perda dos macrófagos anti-inflamatórios e que eles podem, portanto, desempenhar um papel protetor nas ICCs.

Em relação ao sistema nervoso entérico, cuja alteração se deve à perda de expressão da óxido nítrico sintetase neuronal (nNOS), foi observada uma diferença quando comparados a etiologia, cuja redução da nNOS foi de 40% na população de pacientes com gastroparesia idiopática e de 20% na população com GP diabética[25].

Para finalizar a fisiopatologia da GP, sobre a neuropatia autonônica já bem documentada em múltiplos estudos em populações com diabetes, sugere-se que uma denervação simpática do estômago está presente, mas não é universal. A prevalência de uma denervação parassimpática não pôde ser avaliada por histologia, pois não há marcador que permita a separação de nervos extrínsecos parassimpáticos e nervos intrínsecos que expressam acetilcolina[25].

O diagnóstico é realizado por exames de sangue na busca da etiologia (infeções, diabetes, hipotireoidismo) ou complicações dos vômitos, desidratação ou perda de peso com hemograma completo, alterações hidroeletrolíticas e renais. Exames de imagem para afastar qualquer causa orgânica de obstrução gástrica como endoscopia digestiva alta ou tomografia computadorizada (TC) de abdômen e/ou TC ou enterorressonância podem ser necessárias[4]. São imprescindíveis para o diagnóstico, exames para detectar o esvaziamento gástrico e a cintilografia gástrica é o exame padrão ouro para o diagnóstico[2]. Outros exames como a cápsula endoscópica e o teste respiratório para avaliarem o esvaziamento gástrico, são opções descritas, porém, realizadas apenas quando a cintilografia não está disponível[4,5,21].

A manometria antroduodenal pode ser necessária em alguns casos e fornece uma visão importante da motilidade gástrica e duodenal. Em condições normais, durante a fase III do complexo motor migratório (MMC) uma onda peristáltica integrada é produzida, permitindo a progressão do conteúdo gástrico do estômago para o duodeno. Dois mecanismos foram

identificados que contribuem para o esvaziamento gástrico retardado: hipomotilidade antral e dismotilidade duodenal[6,21]. Este exame ainda é limitado devido às suas dificuldades técnicas e à falta de dados de controle padronizados.

O tratamento da gastroparesia envolve intervenções clínicas, cirúrgicas e endoscópicas. A conduta de primeira linha para o tratamento clínico da GP se inicia com a modificação da dieta (dieta com baixo teor de gordura e fibras, porções pequenas e com maior frequência) e com a introdução de medicamentos como os antieméticos e os procinéticos que aceleram o esvaziamento gástrico e aliviam os sintomas[1,2], porém, esse tratamento não alcança uma eficácia a longo prazo.

A definição de GP refratária ainda não é consenso e foi descrita de formas diferentes, por diversos autores, mas acredita-se, assim como Gonzalez *et al*.[28], que a doença refratária seja decorrente de sintomas que evoluem por mais de 6 meses, com falha de todas as terapias medicamentosas.

As intervenções cirúrgicas e endoscópicas podem ser, portanto, opções para esses pacientes com gastroparesia refratária a medicamentos[29].

As opções de tratamento endoscópico têm sido direcionadas para o piloro e incluem: a injeção pilórica de toxina botulínica, a dilatação, colocação de *stent* transpilórico e miotomia endoscópica gástrica peroral (G-POEM)[30–32].

A injeção da toxina botulínica no piloro inibe a liberação de acetilcolina e reduz a pressão do músculo liso do piloro, porém, a sua eficácia não foi comprovada em dois estudos randomizados recentes em que não foi demonstrado diferença nos sintomas ou no tempo de esvaziamento gástrico entre o grupo controle e placebo[33,34] e, portanto, essa droga não tem sido mais utilizada, conforme recomendação do *American College of Gastroenterology* (ACG)[2].

Foi demonstrado que a colocação de *stent* transpilórico melhora os sintomas associados ao esvaziamento gástrico alterado (principalmente náusea e vômito), bem como melhora os parâmetros de esvaziamento gástrico, porém, devido grandes índices de migração da prótese (59%), essa técnica não deve ser vista como tratamento definitivo mas pode servir de triagem para os pacientes que podem, de fato, responder de forma satisfatória à terapias direcionadas ao piloro, como piloroplastia cirúrgica ou piloromiotomia endoscópica[30–32].

A dilatação do piloro com balão é outro método empregado para tratar a obstrução mecânica do estômago, mas seu uso para o tratamento da gastroparesia é limitado. Assim como as injeções de toxina botulínica e colocação de *stent*, não é um tratamento definitivo mas talvez sirva como ponte para aqueles pacientes que responderam à essa terapia e que poderão obter melhores resultados com intervenções no piloro[35]. Em um estudo recente, a dilatação com balão foi realizada em pacientes com GP refratária mesmo após terem sido submetidos à piloromiotomia ou piloroplastia, alcançando melhora clínica em 38% dos pacientes. Foi

realizada a avaliação do piloro com o Endoflip™ (Medtronic, Minneapolis, EUA) e observada melhora dos sintomas nos pacientes com menor distensibilidade pilórica pré-dilatação, sugerindo miotomia incompleta, regeneração muscular ou estenose pilórica. A dilatação se mostrou, portanto, ser uma técnica promissora nesses pacientes[36].

Opções cirúrgicas menos invasivas, como a piloroplastia laparoscópica, estão sendo realizadas como alternativas minimamente invasivas, para a preservação da anatomia[29]. Os resultados são encorajadores, com relatos de até 83% de melhora dos sintomas[37–39]. Landreneau *et al*.[40] comparam a piloromiotomia peroral endoscópica (G-POEM) com a piloroplastia cirúrgica e o G-POEM se mostrou ser superior por apresentar menos morbidade perioperatória.

O G-POEM é uma técnica inovadora e promissora que foi introduzida recentemente. Desde os primeiros relatos experimentais do G-POEM em 2012 por Kawai *et al.*[41] e Chaves *et al*.[42] ao primeiro G-POEM realizado em humanos em 2013 por Khashab *et al*.[43], seguido por Chaves *et al*.[44] essa técnica tem aumentado sua popularidade.

1.1 G-POEM: a história desde os princípios cirúrgicos até o seu desenvolvimento

A piloroplastia cirúrgica tem sido utilizada como procedimento para drenagem gástrica há décadas. Seu uso, principalmente, no tratamento de úlcera, tem sido muito bem documentado[37].

A piloroplastia foi inicialmente descrita e realizada por Johannes Mickulicz-Radecki em 1887[45], um ano após ter sido realizada por Walter Hermann von Heineke[46], atualmente chamada de Heineke-Mikulicz, é a técnica mais comum de piloroplastia e pode ser realizada via laparoscopia. Heineke-Miculicz descreveram a primeira técnica de piloroplastia eficaz (que pode ser realizado via aberta ou por laparoscopia). Nesse procedimento, inicialmente realizado por laparotomia, era feita uma incisão longitudinal através do piloro, que se estendia do estômago ao duodeno; seguido por um fechamento transversal. Apesar desta técnica mostrar eficácia na melhora do esvaziamento gástrico, está associada ao risco de fístula e potencial estreitamento adicional da saída gástrica.

A piloroplastia laparoscópica, que atualmente é realizada, é menos invasiva, com recuperação mais rápida e apresenta melhores resultados, embora os princípios técnicos básicos da técnica cirúrgica aberta ainda sejam aplicados. Apesar disso, como procedimento cirúrgico, carrega todos os riscos da anestesia geral e complicações requer habilidades cirúrgicas avançadas. Portanto, o desenvolvimento de um método menos invasivo, mas confiável de melhorar o esvaziamento gástrico era altamente desejável[42].

A piloromiotomia endoscópica foi relatada pela primeira vez por Ibarguen-Secchia[47], em 2005, em crianças com estenose hipertrófica do piloro, mas a técnica envolvia a secção da camada muscular diretamente através da camada mucosa. O procedimento apesar de demonstrar excelentes resultados, como tempo de hospitalização reduzido, alimentação precoce (1 hora após o procedimento), apresentava dificuldade em identificar com precisão a camada do músculo circular, além de apresentar complicações como o risco de perfuração e sangramento[47].

Foi com o intuito de melhores resultados que se fez necessário o aprimoramento da técnica usando um túnel submucoso, conforme descrito para o tratamento da acalásia através da cardiomiotomia endoscópica peroral (POEM). Pasricha *et al.*[48] descreveram pela primeira vez, em 2007, a cardiomiotomia esofágica endoscópica através de um túnel submucoso, em um modelo experimental, onde utilizaram quatro porcos. O túnel submucoso era criado por um balão. Isso retém uma aba de mucosa que pode então ser fechada com clipes metálicos, preservando assim a integridade da mucosa e reduzindo o risco de fístula do conteúdo esofágico para o mediastino. Isso foi confirmado pela ausência de alterações no comportamento animal pós-operatório e a ausência de mediastinite ou sinais de infecção na necropsia desses animais.

Em 2010, foi publicado por Inoue *et al.*[49], um estudo prospectivo realizado no Japão, onde 17 pacientes foram submetidos ao POEM para tratamento da acalásia, tendo sido alterado alguns fatores da técnica experimental como a aplicação da técnica de dissecção endoscópica da

submucosa (ESD) para auxílio na confecção do túnel, ao invés do balão, o uso do *triangle-tip knife* para a dissecção da camada muscular circular e por último, o implemento da ventilação com pressão positiva e insuflação com dióxido de carbono através do endoscópio. Foram demonstrados nesse estudo, ótimos resultados a curto prazo, técnica inovadora e eficaz, que desde então, vem sendo reproduzida em todo o mundo documentando segurança e eficácia, para o tratamento da acalásia.

Kawai *et al*.[41] e Chaves *et al*.[42] descreveram o G-POEM em estudos experimentais iniciados em 2011 e publicados posteriormente, onde a miotomia foi realizada por uma técnica semelhante à utilizada no procedimento *per oral endoscopic myotomy* (POEM). A técnica relatada foi inicialmente a lavagem gástrica, seguida da injeção de solução salina com índigo carmim, usando uma agulha de injeção, na camada submucosa para elevação da mucosa, na grande curvatura do antro, proximal ao piloro. Uma incisão na mucosa de 1–1,5 cm foi realizada com o *needle-knife* (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA). Avançava-se com o endoscópio no espaço submucoso com dissecção da submucosa utilizando o cateter *triangle-tip knife* (KD-640L, Olympus).

Os vasos da camada submucosa nos locais de dissecção, foram cuidadosamente coagulados por eletrocautério. O túnel submucoso foi criado para expor claramente a camada muscular circular e separá-la da mucosa. Após a conclusão de um túnel submucoso no anel pilórico, apenas o músculo da camada circular foi seccionado, por um *insulation-tip knife* (KD-610L, Olympus) sem qualquer dano à camada muscular longitudinal ou

serosa. Depois de confirmar a incisão da camada muscular circular, foi realizada lavagem do túnel submucoso usando solução salina. A incisão da mucosa gástrica foi fechada usando um dispositivo de clipe endoscópico (EZ clip; Olympus)[41]. Segue uma figura para ilustrar os passos do G-POEM.

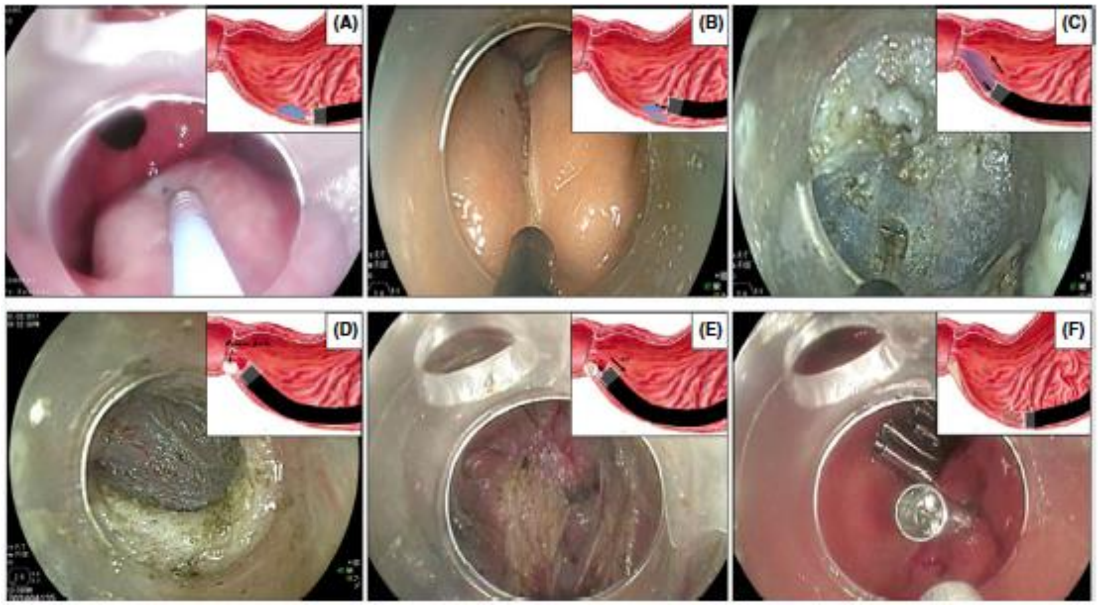


Figura 1 - Imagens e desenho das diferentes etapas do procedimento G-POEM. A, injeção submucosa de solução salina misturada com índigo carmin. B, Incisão longitudinal da mucosa para criar o acesso ao túnel. C, Criação de túnel por dissecção submucosa. D, Visão do processo do túnel no espaço submucoso mostrando o músculo circular gástrico às 18h e mucosa ao meio-dia. E, Miotomia retrógrada do piloro e muscular antral acima de 3 cm. F, Fechamento do defeito da mucosa com endoclips [Fonte: Gonzalez *et al.*[28]

Com a descrição do sucesso obtido após o primeiro caso realizado em humano, em 2013, por Khashab *et al.*[43], e em seguida por Chaves et al.[44] em 2004, e devido à sua natureza minimamente invasiva, resultados promissores e poucos eventos adversos, G-POEM ou piloromiotomia endoscópica peroral (POP) tornou-se uma terapia atraente para gastroparesia refratária com vários estudos observacionais, relatos de casos e revisões sistemáticas sendo descritos. No entanto, até o momento, não

existem estudos de longo prazo nem tampouco consenso sobre a eficácia e segurança desta técnica. Assim, objetiva-se realizar revisão sistemática dos dados sobre o G-POEM e metanálise, para avaliar a eficácia desse procedimento que será detalhado adiante.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia do G-POEM por meio da análise de índices clínicos [índice de sintomas cardinais da gastroparesia (GCSI)] e exame de imagem (cintilografia de esvaziamento gástrico) antes e depois do procedimento, utilizando-se de revisão sistemática da literatura e metanálise.

3 MÉTODOS

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

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Anexo A).

3.1 Protocolo e Registro

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações dos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses* (PRISMA)[50] e as diretrizes de Metanálise de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE)[51]. Foi registada na base de dados internacional PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero/) sob o número CRD42019142502.

3.2 Critérios de Elegibilidade

(a) Tipo de estudo: todos os estudos encontrados a partir de seus dados iniciais em 2013, em inglês e espanhol. Estudos experimentais em modelos animais e revisões foram excluídos.

(b) Tipo de participante: pacientes com mais de 18 anos submetidos ao G-POEM com gastroparesia refratária.

(c) Tipo de intervenção: piloromiotomia endoscópica peroral.

(d) Tipo de desfecho: o principal desfecho avaliado foi a eficácia do G-POEM, definida pela melhora no índice de sintomas cardinais gástricos (GCSI), descritos como uma queda de mais de 1 ponto nesse índice e melhora nos resultados da cintilografia de esvaziamento gástrico (GES) - em que o resultado de retenção gástrica estava alterado quando fosse maior que 0-10% em 4h). Os desfechos secundários foram a análise do sucesso clínico (referido pelos autores) e dos eventos adversos.

Os eventos adversos forram descritos de forma variada, alguns autores relataram todos os eventos, porém, alguns os descreveram parcialmente, e outros citaram apenas o número de eventos, não relacionando-os ao número de pacientes, inviabilizando, portanto, a realização da metanálise desse desfecho.

3.3 Fontes de Informação

Uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (Embase), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e Literatura Latio-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) até janeiro 2019.

3.4 Pesquisa

Os seguintes termos de pesquisa foram usados em várias combinações:

(gastroparesis OR gastric emptying OR gastric empty delay OR gastric stasis) AND (gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) OR peroral endoscopic pyloromyotomy (POP) OR endoscopic OR endoscopy OR surgery OR pyloroplasty OR pyloromyotomy).

Além das buscas acima mencionadas, foram alvo de buscas as referências bibliográficas de alguns artigos selecionados. Também, foram solicitadas informações por correio eletrônico diretamente aos autores, quando necessárias (Anexos B e C).

Dois autores (K.L.U e D.C) pesquisaram independentemente e extraíram os dados de maneira padronizada. Quaisquer diferenças entre os revisores foram resolvidas por consenso.

3.5 Seleção de Estudos

Os artigos foram selecionados quanto à presença dos seguintes critérios de inclusão: pacientes adultos com diagnóstico de gastroparesia. O G-POEM não é descrito em crianças. Estudos como relatos de caso, coorte e resumos publicados foram incluídos. Não foram encontrados estudos randomizados. Os artigos foram selecionados para revisão do texto completo com base no título e resumo.

Nos casos em que várias publicações estavam disponíveis com um número crescente de pacientes ou um seguimento mais longo para o mesmo grupo, apenas os dados do artigo mais recente foram usados para análise estatística.

Foi utilizado um fluxograma para resumir o processo de seleção do estudo, conforme o Diagrama de fluxo PRISMA.

Foram selecionados apenas estudos com a diferença média e os dados de desvio padrão calculados do GCSI e GES, para que assim pudéssemos realizar a metanálise através do software RevMan (Review Manager Versão 5.3; The Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Dinamarca) e o software Comprehensive Meta-Analysis (CMA) (versão 3.0; Biostat, Englewood, New Jersey, EUA).

3.6 Processo de Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada por dois revisores (KLU e DC) independentemente. Discordâncias entre revisores foram discutidas com um terceiro revisor (WMB), e a concordância foi alcançada por consenso. Os estudos deveriam analisar GCSI e GES antes e depois do G-POEM, em pacientes com gastroparesia.

Foram extraídas as seguintes variáveis de cada estudo:

- nome e ano de estudo;
- desenho do estudo (prospectivo, retrospectivo, série de casos, abstract);
- idade;
- distribuição por gênero;
- número total de pacientes incluídos;
- número de pacientes que realizaram G-POEM;
- sucesso técnico;
- sucesso clínico;
- eventos adversos;
- tempo de procedimento;
- comprimento da miotomia;
- tempo de internação.

3.7 Risco de Parcialidade e Qualidade dos Estudos

O viés de publicação foi avaliado quando necessário por gráficos de *funnel plot* e o teste de assimetria de Egger. A avaliação da qualidade foi realizada por dois autores de forma independente, usando o Índice de Joanna Brigges para séries de casos. A qualidade da evidência foi avaliada usando os critérios do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com o software GRADEpro Guideline Development Tool (McMaster University, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontário, Canadá)[52].

3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística

Foram avaliados os seguintes resultados nesta metanálise: (i) índice de sintomas cardinais de gastroparesia (GCSI) antes e após G-POEM e (ii) cintilografia de esvaziamento gástrico em 4 horas (GES) antes e após G-POEM. No caso de heterogeneidade encontrada, o modelo de efeito randômico foi aplicado. A heterogeneidade foi avaliada por meio da estatística de Inconsistência (I^2) e do teste Cochran Q, em que $p < 0,05$ para o teste Cochran Q indicou a presença de heterogeneidade. Os valores de $I^2 > 50\%$ foram consistentes com heterogeneidade significativa. Testes de significância comparando resultados pré e pós-procedimento de interesse foram realizados usando testes *t* de duas amostras ou análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software RevMan (Review Manager Versão 5.3; The Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Dinamarca) e o software Comprehensive Meta-Analysis (CMA) (versão 3.0; Biostat, Englewood, New Jersey, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de Estudos

A estratégia de busca identificou 7.513 publicações, das quais 419 foram removidas como publicações duplicadas e 7.010 foram excluídas com base no título e na revisão do resumo. No total, 84 artigos foram submetidos à revisão em texto completo, dos quais 76 estudos foram excluídos por diversas razões: cinco estudos eram artigos de revisão, três eram estudos com animais, um estudo tinha uma população de sobreposição, um estudo foi publicado em duas revistas diferentes, um não era relacionado ao G-POEM, e um estudo apresentou dados diferentes do GCSI. Foram selecionados apenas estudos com valores calculados de desvio padrão (DP); assim, foi preciso excluir 62 estudos adicionais que faltavam dados GCSI e/ou GES. Portanto, 10 estudos foram incluídos nesta metanálise.

Um fluxograma PRISMA adaptado ilustra o processo de seleção do estudo (Figura 2).

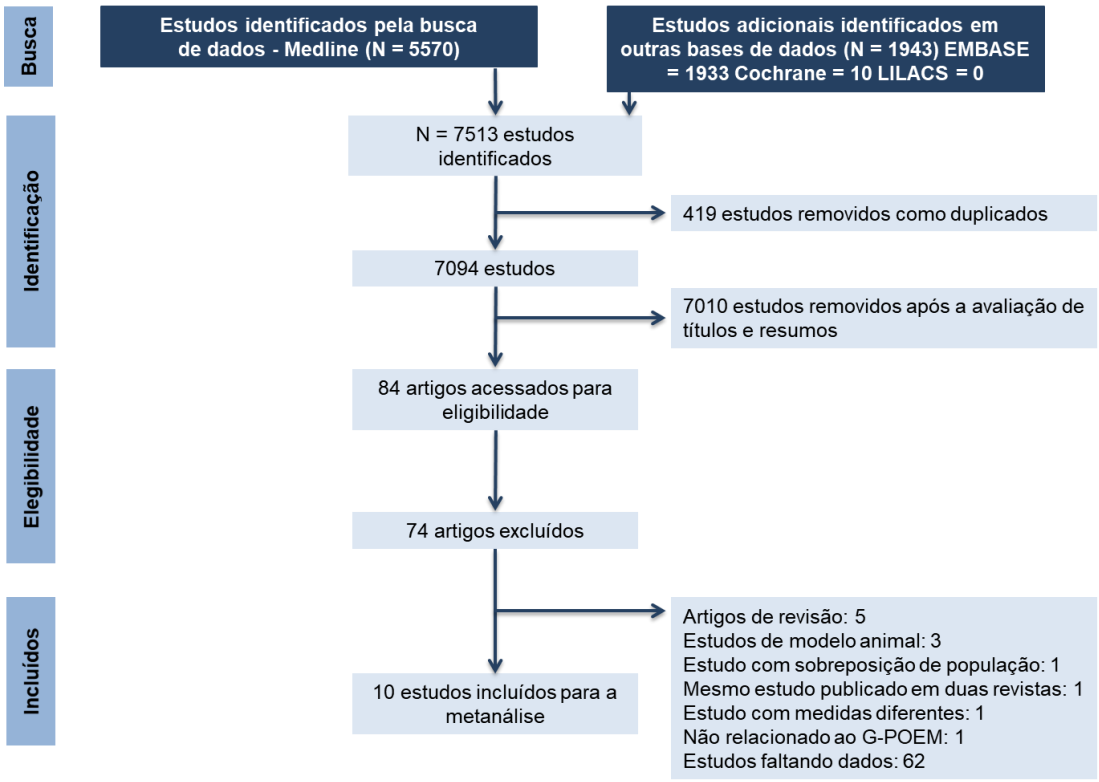


Figura 2 - Fluxograma de busca e seleção dos estudos

4.2 Características do Estudo

Entre os 10 estudos incluídos nesta metanálise, quatro eram prospectivos[53–56], incluindo dois *abstracts* publicados[54,55] e seis eram retrospectivos[28,40,57–60], incluindo também outro *abstract*[60] que foram escolhidos no lugar do artigo publicado do mesmo grupo, por ser mais recente e ter maior número de pacientes[61]. No total, 281 pacientes foram incluídos nesta metanálise. Foram excluídos três pacientes do questionário de Xue *et al.*[59], estudo em que o anel pilórico não foi identificado durante o G-POEM de rotina. Um resumo das características dos estudos incluídos é mostrado na Tabela 1. Landrenau *et al.*[40] foram os únicos autores que compararam o G-POEM à piloroplastia laparoscópica; portanto, não foram

analisados os dados laparoscópicos. Mekaroonkamol *et al*.[57] tiveram como objetivo identificar fatores preditivos da resposta clínica após G-POEM e comparar os resultados entre o grupo com gastroparesia diabetética e o grupo com gastroparesia não diabética. Xue *et al*.[59] realizaram G-POEM guiado por fluoroscopia para direcionar a orientação do túnel submucoso, para facilitar a localização do anel do músculo pilórico e encurtar o tempo do procedimento, enquanto Malik *et al*.[58] e Jacques *et al*.[56] usaram Endoflip™ (sonda de imagem luminal funcional endoscópica) para determinar se existiam características do esfíncter pilórico que poderiam predizer o sucesso do procedimento. Os demais autores realizaram o G-POEM conforme a técnica descrita inicialmente.

Na presente revisão, os túneis foram realizados na parede posterior em três estudos[28,57,59], na grande curvatura em três[56,58,61] e na pequena curvatura, também em três[40,53,55]. Apenas um estudo não descreveu a parede realizada[54]. Apesar de diferentes paredes escolhidas, todos os estudos obtiveram 100% de sucesso técnico, demonstrando que o G-POEM é factível e eficaz, desde que se consiga chegar até o piloro para realizar a sua secção. Todos os estudos foram realizados sob anestesia geral e com insuflação de dióxido de carbono para a melhor segurança do paciente.

Tabela 1 - Características dos estudos

Estudo	Tipos de estudo	No (*n*) de pacientes	Idade	Sexo (F:M)	Definição da gastroparesia	Etiologia				Duração do procedimento (minutos)	Comprimento da miotomia (cm)	Tempo de internação (dias)	Sucesso clínico (%/mês)	Seguimento (meses)
						Diabetes	Idiopático	Pós-cirúrgico	Outros					
Rodriguez *et al.*[53]	Prospectivo janeiro 2016 à outubro 2017	100	45 ± 14,6	85:15	Pacientes com sintomas persistentes após pelo menos 6 meses de terapia medicamentosa	21	56	19	4	33,8 ± 21,6	N/A	1,3 ± 1,05	N/A	3
Landreneau *et al.*[40]	Retrospectivo outubro 2014 à setembro 2017	30	44,1 ± 13,5	23:7	Pacientes que não conseguiram obter uma resposta sustentada ou são incapazes de tolerar terapias medicamentosas	5	19	6	0	33,9 ± 18,8	N/A	1,4 ± 1,0	N/A	3
Malik *et al.*[58]	Retrospectivo outubro 2015 à outubro 2016	13	45,7 ± 10,3	7:6	N/A	1	4	8	0	64,4 ± 17,1	3,5 ± 0,8	2,5 ± 1,4	73% (3m)	3
Gonzalez *et al.*[28]	Retrospectivo janeiro 2014 à abril 2016	29	52,8 ± 17,7	19:10	Sintomas > 6 meses, com falha de todos os procinéticos, e um valor de GCSI > 1,5	7	15	5	2	47 ± 22	N/A	N/A	79% (3m) 69% (6m)	10 ± 6,4
Xue *et al.*[59]	Retrospectivo maio 2015 à julho 2016	11/14	44 ± 15	8:6	Pacientes que não tiveram sucesso com a terapia medicamentos e outras terapias intervencionistas (injeção endoscópica de Botox, estimulação elétrica gástrica), e pacientes que dependem de alimentação por sonda de jejunal ou nutrição parenteral total	6	6	1	1	42,25 ± 12,96	3	2,46 ± 0,7	N/A	2

continua

conclusão

Estudo	Tipos de estudo	No (*n*) de pacientes	Idade	Sexo (F:M)	Definição da gastroparesia	Etiologia				Duração do procedimento (minutos)	Comprimento da miotomia (cm)	Tempo de internação (dias)	Sucesso clínico (%/mês)	Seguimento (meses)
						Diabetes	Idiopático	Pós-cirúrgico	Outros					
Mekaronkamol *et al.*[57]	Retrospectivo junho 2015 à setembro 2017	40	47,7 ± 15,5	35:5	Pacientes que não responderam ou não toleraram a modificação na dieta, procinéticos ou estimulador elétrico gástrico	15	18	5	2	56,2 ± 24,1	N/A	N/A	80% (1m) 71,9% (6m)	18
Hustak *et al.*[54]	Prospectivo Desde novembro 2015	7	N/A	N/A	N/A	2	1	4	0	70 min (63-106)	N/A	N/A	85% (3m e 6m)	24
Dacha *et al.*[61]	Retrospectivo junho 2015 à outubro 2016	22	44,9 ± 16,3	19:3	Pacientes que não responderam à modificação na dieta, procinéticos ou estimulador elétrico gástrico	13	7	1	1	44,9 ± 15,8	2,88 ± 0,3	2,5 ± 1,1 dias	77,3%	6,6 ± 4,5
Hernández-Mondragóna *et al.*[55]	Prospectivo dezembro 2016 à abril 2017	9	42,4 ± 8,5	6:3	Pacientes sem resposta ao tratamento medicamentoso que têm um escore positive ao GCSI positiva associado ao GES-4h com > 10% de retenção	3	2	4	0	61,4 ± 7,8	N/A	N/A	77% (3m)	3
Jacques *et al.*[56]	Prospectivo abril 2016 à junho 2017	20	N/A	N/A	Sintomas persistentes e redução da qualidade de vida, apesar 6 meses de tratamento contínuo	10	4	1	5	56 min	N/A	3.75	90% (3m)	3

4.3 Avaliação da Qualidade

Usando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica do Joanna Briggs Institute (JBI)[62] para a avaliação de qualidade da série de casos, todos os 10 estudos não relataram claramente a demografia dos participantes. Cinco estudos não relataram informações claras sobre os participantes[54–57,60] e dois não eram claros[(28,59)]. O estudo de Hustak *et al*.[54] foi o único que não relatou claramente as informações demográficas do local/clínica. A avaliação da qualidade é mostrada no Quadro 3. De acordo com os critérios GRADE para a qualidade da evidência, a evidência para os presentes resultados em relação ao GCSI gerou baixa qualidade e para o GCSI subgrupo e GES, qualidade muito baixa, conforme mostrado na Tabela 2.

Quadro 3 - Estudos de avaliação de qualidade para séries de casos

Joanna Briggs Institute (JBI)	Rodriguez *et al.*[53]	Landreneau *et al.*[40]	Malik *et al.*[58]	Gonzalez *et al.*[28]	Xue *et al.*[59]	Mekaroonkamol *et al.*[57]	Hustak *et al.*[54]	Dacha *et al.*[61]	Jacques *et al.*[56]	Hernández-Mondragón a *et al.*[55]
Havia critérios claros para inclusão da série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A série de casos teve inclusão completa de participantes?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve um relato claro das características demográficas dos participantes do estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Houve relatos claros de informações clínicas dos participantes?	Sim	Sim	Sim	Pouco claro	Pouco claro	Não	Não	Não	Não	Não
Os desfechos ou resultados do seguimento dos casos foram claramente relatados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Houve um relato claro das informações demográficas dos locais / clínica (s) de apresentação?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
A análise estatística foi apropriada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Avaliação geral:	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído	Incluído

Tabela 2 - Qualidade de evidência dos estudos selecionados de acordo com os critérios do GRADE

Autor(es): Karime Lucas Uemura
Pergunta: Is GPOEM effective? A systematic review and meta-analysis
Contexto:
Bibliografia:

Certainty assessment							№ de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**GCSI and GES BEFORE GPOEM**	**AFTER GPOEM**	**Relativo (95% CI)**	**Absoluto (95% CI)**		
GCSI (seguimento: variação 3 meses para 18 meses; Escala de: 0 para 5)												
10	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	281	281	-	MD **1.62 mais alto** (1.45 mais alto para 1.8 mais alto)	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE
GES												
10	estudo observacional	não grave	muito grave [a]	não grave	não grave	nenhum	281	281	-	MD **26.62 mais alto** (19.7 mais alto para 33.55 mais alto)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
GCSI subgrupo												
9	estudo observacional	não grave	grave [b]	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	375	375	-	MD **1.79 mais alto** (1.49 mais alto para 2.09 mais alto)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference

Explanations

a. Heterogeneity above 75%
b. Heterogeneity between 50 and 75%

4.4 Metanálise

4.4.1 GCSI

Dez estudos foram incluídos, com um total de 281 pacientes para avaliar o GCSI geral antes e após o procedimento, e os valores do seguimento mais longos de cada estudo foram incluídos nesta análise. A diferença média combinada no GCSI após o procedimento com um intervalo de confiança de 95% foi 1,76 [1,43; 2,08] pelo teste Cochran Q (P = 0,0002, I^2 = 72%) (Gráfico 1). Todos os estudos relataram uma diminuição nos valores de GCSI após G-POEM, e foi utilizado o seguimento mais longo para calcular isso. No entanto, foi encontrado um estudo com viés de publicação, de Malik *et al*.[58] que foi apresentado como um *outlier* durante a análise geral. Os valores de I^2 caíram de 72% para 50% após a exclusão deste estudo, conforme mostrado nos Gráficos 2 e 3. Havia diferentes valores de GCSI de linha de base entre os estudos incluídos, com diferentes gravidades da doença, mas embora estatisticamente significativas (p < 0,0000001).

Gráfico 1 - *Forest plot* - GCSI antes e após o G-POEM

Study or Subgroup	GCSI BEFORE Mean	SD	Total	GCSI AFTER Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
DACHA 2017	3.41	0.52	22	1.46	1.4	22	9.5%	1.95 [1.33, 2.57]
GONZALEZ 2017	3.3	0.9	29	1.1	0.9	29	11.3%	2.20 [1.74, 2.66]
HERNANDEZ-MONDRAGON 2017	3.7	0.9	9	1.4	0.4	9	9.3%	2.30 [1.66, 2.94]
HUSTAK 2018	3.26	0.96	7	1.24	0.85	7	6.5%	2.02 [1.07, 2.97]
JACQUES 2019	3.43	0.94	20	1.38	1.1	20	9.4%	2.05 [1.42, 2.68]
LANDRENEAU 2018	4	0.8	30	2.4	1.5	30	9.7%	1.60 [0.99, 2.21]
MALIK 2018	2.2	0.8	13	1.9	1	13	8.7%	0.30 [-0.40, 1.00]
MEKAROONKAMOL 2019	3.56	0.63	40	1.9	1.4	40	11.1%	1.66 [1.18, 2.14]
RODRIGUEZ 2018	3.8	0.86	100	2.4	1.2	100	13.1%	1.40 [1.11, 1.69]
XUE 2017	3.42	0.48	11	1.33	0.6	11	11.4%	2.09 [1.64, 2.54]
Total (95% CI)			**281**			**281**	**100.0%**	**1.76 [1.43, 2.08]**

Heterogeneity: Tau^2 = 0.19; Chi^2 = 32.63, df = 9 (P = 0.0002); I^2 = 72%
Test for overall effect: Z = 10.65 (P < 0.00001)

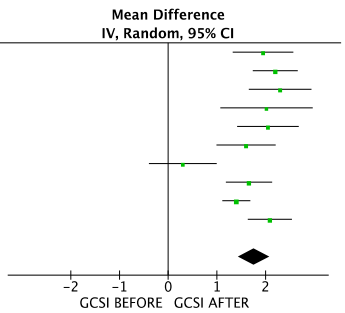


Gráfico 2 - *Forest plot* para comparar o GCSI antes e após o G-POEM sem o estudo *outlier*

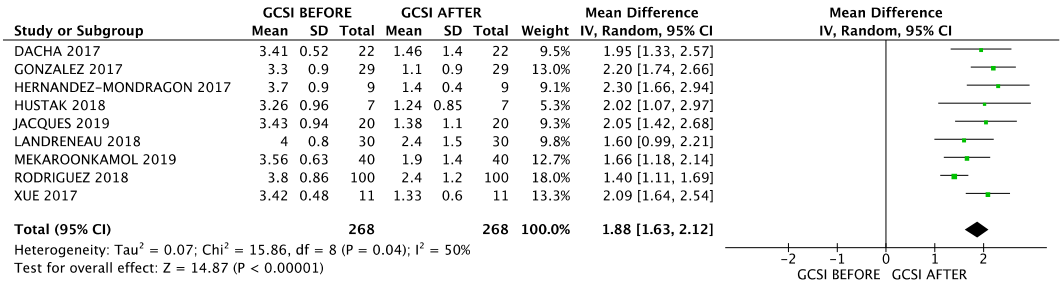
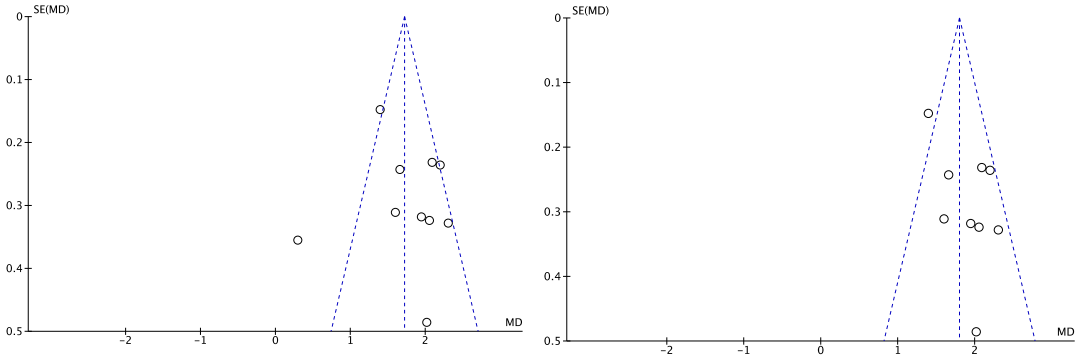


Gráfico 3 - *Funnel plot* demonstrando o estudo *outlier* na análise do GCSI



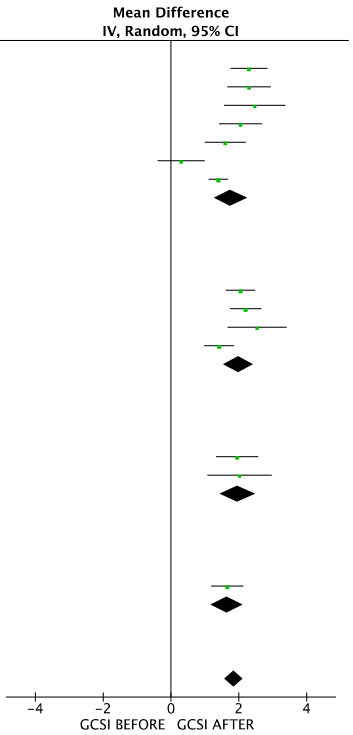
4.4.2 GCSI subgrupo

Também foram analisados GCSI 3, 6, 12 e 18 meses após o procedimento. O estudo de Xue *et al*.[59] não foi incluído nesta análise de subgrupo porque seus resultados foram descritos no acompanhamento de um mês. Gonzalez *et al*.[28], Hustak *et al*.[54], Landreneau *et al*.[40], Malik *et al*.[58], Jacques *et al*.[56], Hernández-Mondragóna *et al*.[55] e Rodriguez *et al*.[53] relataram a diferença média do GCSI antes e após 3 meses de G-POEM com um intervalo de confiança de 95% como 1,76 [1,26; 2,25] pelo teste Cochran Q ($p < 0,0001$, $I^2 = 81\%$). Embora a heterogeneidade tenha sido

alta, todos os estudos mostraram melhora no escore GCSI após o procedimento. Quatro estudos completaram 6 meses de seguimento[28,54,57,60], dois estudos completaram 12 meses[54,60] e um estudo 18 meses[57] de seguimento. Esses estudos mostraram uma diminuição nos valores de GSCI após G-POEM, e a diferença média geral para o subgrupo GCSI foi de 1,84 [1,57; 2,12] com um intervalo de confiança de 95% pelo teste Cochrane Q (p < 0,0001; I^2 = 71%) (Gráfico 4). Hustak *et al*.[54] relataram que uma mulher completou 24 meses de acompanhamento, embora seus dados completos estejam ausentes.

Gráfico 4 - *Forest plot* - GCSI subgrupo antes e após o G-POEM

Study or Subgroup	GCSI BEFORE Mean	SD	Total	GCSI AFTER Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
1.3.1 3 MONTHS								
GONZALEZ 2017	3.3	0.9	29	1	1.2	29	7.6%	2.30 [1.75, 2.85]
HERNANDEZ-MONDRAGON 2017	3.7	0.9	9	1.4	0.4	9	6.8%	2.30 [1.66, 2.94]
HUSTAK 2018	3.26	0.96	7	0.79	0.76	7	5.0%	2.47 [1.56, 3.38]
JACQUES 2019	3.43	0.94	20	1.38	1.1	20	6.9%	2.05 [1.42, 2.68]
LANDRENEAU 2018	4	0.8	30	2.4	1.5	30	7.1%	1.60 [0.99, 2.21]
MALIK 2018	2.2	0.8	13	1.9	1	13	6.4%	0.30 [−0.40, 1.00]
RODRIGUEZ 2018	3.8	0.86	100	2.4	1.2	100	9.7%	1.40 [1.11, 1.69]
Subtotal (95% CI)			**208**			**208**	**49.5%**	**1.76 [1.26, 2.25]**
Heterogeneity: Tau² = 0.34; Chi² = 31.37, df = 6 (P < 0.0001); I² = 81%								
Test for overall effect: Z = 6.99 (P < 0.00001)								
1.3.2 6 MONTHS								
DACHA 2017	3.41	0.52	22	1.36	0.9	22	8.6%	2.05 [1.62, 2.48]
GONZALEZ 2017	3.3	0.9	29	1.1	0.9	29	8.3%	2.20 [1.74, 2.66]
HUSTAK 2018	3.26	0.96	7	0.72	0.69	7	5.2%	2.54 [1.66, 3.42]
MEKAROONKAMOL 2019	3.56	0.63	40	2.14	1.27	40	8.5%	1.42 [0.98, 1.86]
Subtotal (95% CI)			**98**			**98**	**30.6%**	**1.99 [1.55, 2.43]**
Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 8.64, df = 3 (P = 0.03); I² = 65%								
Test for overall effect: Z = 8.89 (P < 0.00001)								
1.3.3 12 MONTHS								
DACHA 2017	3.41	0.52	22	1.46	1.4	22	7.0%	1.95 [1.33, 2.57]
HUSTAK 2018	3.26	0.96	7	1.24	0.85	7	4.7%	2.02 [1.07, 2.97]
Subtotal (95% CI)			**29**			**29**	**11.7%**	**1.97 [1.45, 2.49]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.90); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 7.41 (P < 0.00001)								
1.3.5 18 MONTHS								
MEKAROONKAMOL 2019	3.56	0.63	40	1.9	1.4	40	8.2%	1.66 [1.18, 2.14]
Subtotal (95% CI)			**40**			**40**	**8.2%**	**1.66 [1.18, 2.14]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 6.84 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**375**			**375**	**100.0%**	**1.84 [1.57, 2.12]**
Heterogeneity: Tau² = 0.18; Chi² = 44.07, df = 13 (P < 0.0001); I² = 71%								
Test for overall effect: Z = 13.18 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 1.34, df = 3 (P = 0.72), I² = 0%								



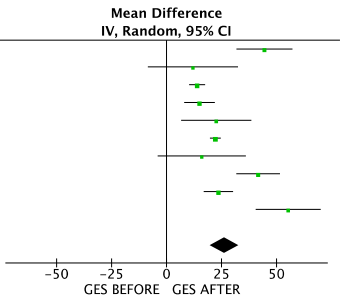
4.4.3 GES

Para a análise do GES, todos os 10 estudos foram incluídos com 252 pacientes. Os pacientes apresentavam GES pré-operatório, e o controle do GES foi realizado 2 a 3 meses após o procedimento. Houve uma diminuição significativa na porcentagem da cintilografia de retenção gástrica de 4 horas após o procedimento, e a diferença média foi de 26,28 [19,74, 32,83] com intervalo de confiança de 95% pelo teste Cochrane Q ($p < 0,00001$; $I^2 = 87\%$). Portanto, a heterogeneidade foi tão alta quanto a encontrada nos resultados do GSCI (Gráfico 5).

Gráfico 5 - *Forest plot* - GES antes e após o G-POEM

Study or Subgroup	GES BEFORE Mean	GES BEFORE SD	GES BEFORE Total	GES AFTER Mean	GES AFTER SD	GES AFTER Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
DACHA 2017	64.1	22.4	22	19.6	20.7	22	9.2%	44.50 [31.76, 57.24]
GONZALEZ 2017	40	34	29	28	45	29	5.9%	12.00 [-8.53, 32.53]
HERNANDEZ-MONDRAGON 2017	20.7	5.3	9	6.8	1.78	9	13.6%	13.90 [10.25, 17.55]
HUSTAK 2018	17	9.2	7	2	2	7	12.2%	15.00 [8.03, 21.97]
JACQUES 2019	51.6	24.6	20	29	26.8	20	7.7%	22.60 [6.66, 38.54]
LANDRENEAU 2018	32.9	5.4	30	10.7	4.4	30	13.9%	22.20 [19.71, 24.69]
MALIK 2018	49	24	13	33	28	13	6.1%	16.00 [-4.05, 36.05]
MEKAROONKAMOL 2019	60.93	25.25	40	19.27	19.69	40	10.7%	41.66 [31.74, 51.58]
RODRIGUEZ 2018	39.9	26.5	100	16.3	21.4	100	12.4%	23.60 [16.92, 30.28]
XUE 2017	66.9	23.4	11	11.6	8.8	11	8.2%	55.30 [40.53, 70.07]
Total (95% CI)			**281**			**281**	**100.0%**	**26.28 [19.74, 32.83]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 78.53$; $Chi^2 = 70.19$, df = 9 ($P < 0.00001$); $I^2 = 87\%$
Test for overall effect: Z = 7.87 ($P < 0.00001$)



4.4.4 Sucesso clínico

O sucesso clínico foi descrito em 7 dos 10 estudos incluídos. Foi analisado o valor fornecido para o seguimento mais longo de cada estudo. A diferença média combinada foi de 0,71 (IC de 95%, [0,63; 0,79] $I^2 = 45\%$) (Gráfico 6).

4.5 Análises Adicionais

A etiologia idiopática foi a mais frequente, presente em 46,47% (132/284) da população estudada, seguida pelo DM presente em 29,22% e então, secundária à cirurgia em 19,01% (15/284). Outras etiologias compreenderam 5,28% da população estudada. 78,59% (202/257) eram do sexo feminino e (55/257) do sexo masculino (dados fornecidos por oito estudos).

Os eventos adversos mais frequentemente encontrados foram o sangramento do trato gastrointestinal, presente em 32% dos casos, seguido por dor abdominal (30%) e pneumoperitônio (24%). Os casos de sangramento gastrointestinal foram tratados por endoscopia, enquanto o tratamento da dor abdominal foi considerado grave em quatro casos (4/11) e necessitou de laparoscopia diagnóstica[28,40,53,56] (Gráfico 7). Nenhum óbito relacionado ocorreu, exceto o óbito de um paciente em Rodriguez *et al*.[53] e um paciente no estudo de Landreneau *et al*.[40]. No entanto, na autópsia, determinou-se que essas mortes estavam relacionadas a doenças cardíacas subjacentes. Os eventos adversos foram classificados de acordo com Cotton *et al.*[63] em leve, moderado e grave conforme mostrado no Quadro 5.

A presente revisão e metanálise foi publicada no ano de 2020, na revista *Endoscopy International Open*, demonstrando a importância desses resultados analisados (Apêndice A).

5 DISCUSSÃO

O número crescente de publicações relacionadas ao G-POEM, a busca por mais opções terapêuticas e cada vez menos invasivas e a falta de um consenso sobre o tratamento ideal para cada paciente, demandam a realização de estudos com maiores níveis de evidências científicas para ser tomada uma decisão individual ao paciente. De fato, o G-POEM está sendo cada vez mais utilizado para casos de gastroparesia refratária, em centros de endoscopia especializados e diversos artigos relatando experiência do centro e artigos de revisão, têm sido publicados sobre o assunto. Numa recente metanálise, que incluiu sete estudos e 196 pacientes foi observado sucesso técnico em 100% dos casos, melhora do GCSI em três estudos que relataram os dados, e importante melhora no GES em cinco estudos analisados[64]. Em uma outra recente metanálise de Spadaccini *et al*.[65], a melhora dos sintomas foi significativa e obtida 83,9% dos pacientes após o procedimento.

Esta é a primeira revisão sistemática e metanálise incluindo artigos publicados e resumos que compararam os valores do GCSI e GES pré e pós G-POEM em casos de gastroparesia refratária com base em dados com diferença média e dados de desvio padrão calculados de cada estudo, tendo sido incluídos apenas estudos que continham os dois índices (GCSI e GES). A presente metodologia rigorosa, que incluiu avaliação crítica de vieses,

avaliação da qualidade das evidências e um relatório preparado de acordo com as diretrizes PRISMA[50], ressaltam a força das presentes descobertas. O G-POEM parece ser uma boa opção no atual arsenal de tratamento para a gastroparesia refratária, com 100% de sucesso técnico e 71% de sucesso clínico.

A presente casuística demonstrou, assim como outros estudos já publicados[1,2], que a etiologia idiopática foi a mais comum e o sexo feminino presente na maioria da população estudada.

As terapias de primeira linha no manejo da GP envolvem a modificação da dieta (dieta com baixo teor de gordura e fibras) e medicamentos como antieméticos e procinéticos que aceleram o esvaziamento gástrico e aliviam os sintomas. Metoclopramida e domperidona, antagonistas do receptor de dopamina D2, são as drogas mais amplamente utlizadas, mas apenas a metoclopramida é atualmente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. Este tratamento tem eficácia limitada e chama atenção para a discinesia tardia[66,67].

Novos tratamentos com agonistas dos receptores serotoninérgicos (5HT4) também mostraram efeito gastrocinético com melhora dos sintomas assim como o tratamento com antagonistas dos receptores 5HT3, com melhora importante do quadro de náuseas e vômitos, conforme eficácia já foi comprovada para utilização em pacientes em tratamento quimioterápico, porém, devido efeitos adversos cardíacos, devem ser usados com cautela[68].

Diversos estudos com agonistas da motilina e agonistas da grelina, estão em andamento na tentativa de se aumentar as opções terapêuticas medicamentosas, que são limitadas até o momento[4,68].

Isso tudo faz com que o manejo clínico dessa doença seja ainda muito desafiador, pois, os pacientes frequentemente apresentam sintomas graves ou devido à progressão da doença ou por perda da eficácia ou devido a tolerância aos medicamentos, tornando a doença refratária ao tratamento medicamentoso[69].

A cirurgia pode ser a próxima etapa para o tratamento da gastroparesia refratária. As opções de cirurgia incluem implante de estimuladores gástricos, desvio gástrico em Y-roux, gastrectomia subtotal, gastrostomia, jejunostomia e intervenções pilóricas, como piloromiotomia e piloroplastia[29,70]. No entanto, a estimulação elétrica gástrica tem sido frequentemente considerada de primeira linha no tratamento de pacientes refratários ao medicamento com o melhor nível de evidência[71].

A estimulação elétrica gástrica é uma opção de tratamento implantado cirurgicamente para tratar gastroparesia resistente à terapia medicamentosa[71]. Essa terapia parece diminuir significativamente os sintomas gastrointestinais e melhorar a qualidade de vida em pacientes com gastroparesia grave[72]. Porém, complicações ocorrem em 5% a 20% dos pacientes, como infecções, migração e erosão do dispositivo estimulador, perfuração gástrica, dor abdominal, deslocamento, perfuração da parede gástrica e obstrução intestinal[71,73]. Para minimizar as complicações, a endoscopia intraoperatória simultânea agora é realizada rotineiramente para permitir a detecção imediata de perfuração da parede gástrica, e então o reposicionamento do eletrodo pode ocorrer no mesmo momento operatório[72]. Embora provavelmente exista um papel para a estimulação gástrica no tratamento de sintomas de gastroparesia refratária, há um

número substancial de pacientes que não podem acessar a tecnologia ou para os quais ela não funciona[37].

A disfunção pilórica pode desempenhar um papel importante em um subgrupo de pacientes com gastroparesia; com isso, as intervenções pilóricas aumentaram em popularidade. As técnicas cirúrgicas têm como objetivo interromper a função da barreira pilórica e facilitar o esvaziamento gástrico. Injeções de botox, dilatação endoscópica com balão, piloroplastia, piloromiotomia e colocação de *stent* transpilórico têm sido empregados com sucessos variados[30–32]. O uso de toxina botulínica é controverso e não mostrou benefício em estudos randomizados, embora melhore o esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia, esse benefício não foi superior ao placebo e não é mais recomendado pelo ACG[33,34,74].

Jones *et al*.[29] realizaram uma revisão da terapia cirúrgica para gastroparesia e demonstraram que gastrectomia, estimulação gástrica, gastrostomia e jejunostomia não são intervenções benignas e que a verdadeira eficácia desses procedimentos não é conhecida.

A piloroplastia laparoscópica pode acelerar o esvaziamento gástrico e melhorar os sintomas em pacientes selecionados com suspeita de disfunção pilórica e sintomas refratários[32)]. Hibbard *et al*.[37)] e Toro *et al*.[39] descreveram estudos retrospectivos semelhantes de suas experiências com esse procedimento em 28 e 50 pacientes, respectivamente, relatando melhora sintomática em 83% e 82%, respectivamente. Poucas complicações são descritas, como fístulas, infecções de feridas e reinternação hospitalar, para controle de sintomas refratários ou para reoperação[32,40].

Embora pareça haver um papel para a estimulação gástrica e piloroplastia laparoscópica, no tratamento dos sintomas da gastroparesia refratária, são técnicas invasivas com uma alta taxa de complicações e recorrência dos sintomas do paciente, fazendo com que os médicos procurem um procedimento novo e menos invasivo.

O único estudo encontrado na literatura que compara G-POEM com piloroplastia laparoscópica (LP) foi descrito por Landreneau *et al*.[40] e estava relacionado à melhora significativa nos escores GES e GCSI, sem diferenças nessas medidas de resultados entre as intervenções

Mohan *et al*.[75] também demonstraram resultados significativos do G-POEM em relação à melhora dos sintomas clínicos e melhora do esvaziamento gástrico, que foram comparáveis ao da piloroplastia cirúrgica, porém, não puderam calcular os dados do GCSI referentes à piloroplastia cirúrgica, pois, esses dados não estavam disponíveis.

Cada vez mais estudos têm sido publicados realizando G-POEM para gastroparesia refratária, desde que foi realizada pela primeira vez em 2013. No entanto, não existe nenhum estudo randomizado ou comparativo sobre sua segurança e eficácia. Entretanto, todos os estudos publicados relataram altas taxas de sucesso clínico.

Na presente busca, foram encontrados 84 artigos sobre G-POEM em todo o mundo, indicando que esta técnica tem sido realizada cada vez mais. Apenas 10 estudos puderam ser incluídos nesta metanálise porque os estudos deveriam conter todos os dados para GCSI e GES antes e depois do procedimento com valores de SD calculados.

Diversos outros estudos foram encontrados e todos eles estavam relacionados à segurança e à melhora dos sintomas, usando os escores GES ou GCSI[69,76–80]. Khashab *et al*.[69], por exemplo, infelizmente, usaram um questionário de sintomas de gastroparesia não validado. Assim, o estudo não pôde entrar nesta metanálise, no entanto, foi o primeiro estudo multicêntrico incluindo cinco centros e 30 pacientes, com resultados muito consistentes mostrando 100% de sucesso do procedimento, 86% de resposta clínica e 7% de taxa de complicações. Shlomovitz *et al*.[78] relataram a primeira série de casos em 2015, apresentando a mesma taxa de sucesso clínico que os autores acima, de 86% mas, infelizmente, havia dados ausentes e portanto, este estudo também não pode ser incluído na presente análise. Outros estudos excluídos são mostrados no Quadro 4.

Quadro 4 - Estudos excluídos

Estudo	Tipo de estudo	No (*n*) de pacientes	Motivo de exclusão
Jiaxin Xu *et al*.[20]	Retrospectivo Centro único China	16	GES 4h sem dados
Kahaleh *et al*.[76]	Série de casos Multicêntrico EUA/França	33	SD/DP sem dados
Khashab *et al*.[69]	Retrospectivo Multicêntrico EUA/Asia/Am. do Sul	30	GCSI não calculado/ Questionário de sintomas não validado
Allemang *et al*.[79]	Retrospectivo Centro único EUA	57	GES 4h sem dados
Shlomovitz *et al*.[78]	Retrospectivo Centro único EUA	7	GCSI sem dados/ Questionário de sintomas não validado

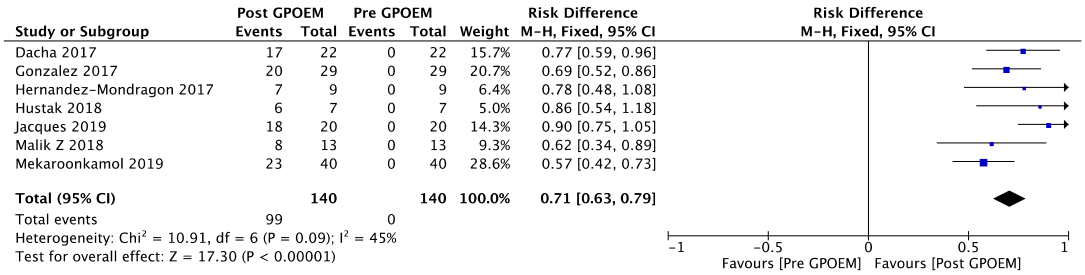
Os estudos incluídos nesta metanálise demonstram melhora significativa dos sintomas, com taxa de sucesso clínico de 71%. No entanto, o tempo de seguimento foi bastante heterogêneo em todos os estudos, variando de 1 a 24 meses[28,54–58,60]. Foi incluído um resumo publicado nesta metanálise, de Hustak *et al.*[54] que possui o maior período de seguimento, onde uma mulher de um total de sete pacientes incluídos terminou o seguimento de 24 meses e manteve um resultado excelente (média GCSI: 0,77). No entanto, infelizmente, este último resultado não pode ser incluído na presente análise porque ele não tinha os valores de SD calculados.

Todos os estudos, exceto um, mostraram uma redução significativa no GCSI total após G-POEM[28,40,53–57,59,60]. Essa falta de alteração significativa nos valores de GSCI pode ter sido devido aos seus valores de GCSI mais baixos antes do procedimento e pode ser o motivo pelo qual Malik *et al*.[58] é representado como um *outlier*. Porém, neste estudo, apesar de não haver uma diminuição relevante nos valores de GCSI, a maioria dos pacientes relatou melhora. Outro ponto interessante foi que os pacientes com um GSCI inicial mais baixo e sintomas menos graves apresentaram uma resposta melhor, sugerindo que a piloromiotomia deva ser realizada mais cedo no curso da doença, em vez de uma opção de resgate ao pacientes refratários à outros tratamentos, para se alcançar melhores resultados[58].

Poucos estudos descreveram as subescalas do GCSI[40,56–58]. Jacques *et al.*[56] e Landreneau *et al*.[40] mostraram melhora significativa em todas as subescalas do GCSI em 3 meses, enquanto Mekaroonkamol *et al*.[57]

relataram uma melhora dos sintomas de saciedade precoce aos 6 meses e uma resposta sustentada apenas na subescala de náusea/vômito aos 12 meses. Malik *et al*.[58] não mostraram diferença significativa entre os escores pré e pós-GCSI e talvez isso se dê ao fato de seus valores basais terem sido muito baixos, assim como na análise global.

Gráfico 6 - *Forest plot* - sucesso clínico



O Endoflip™ é um sistema que pode avaliar a disfunção pilórica em pacientes com gastroparesia medindo o comprimento, a pressão, a área de secção transversal (CSA) e a distensibilidade do piloro. Malik *et al*.[58] mostraram que o diâmetro pilórico e a CSA estavam inversamente correlacionados com a gravidade dos sintomas, como saciedade precoce e plenitude pós-prandial. No entanto, quando eles usaram as medidas do Endoflip™ pré e pós-G-POEM, apenas uma medida mostrou uma diferença significativa ao comparar os pacientes que melhoraram clinicamente com aqueles que não o fizeram[58]. O mesmo grupo mostrou que, enquanto a pressão pilórica média diminui, a área da seção transversal e o diâmetro pilórico aumentam significativamente após o G-POEM. Jacques *et al*.[56] em um estudo prospectivo, mostrou que todos os indivíduos se beneficiaram da análise Endoflip™ da função pilórica antes do G-POEM. Endoflip™ também

pode ser usado após o procedimento, mas o edema e a inflamação podem afetar as medições. Portanto, essa tecnologia poderia desempenhar um papel quando realizada antes do G-POEM para definir quem se beneficiaria com a intervenção pilórica, mas mais estudos são necessários para validar seu uso.

Na busca de se avaliar os fatores preditivos de sucesso de ao G-POEM, Gonzalez *et al*.[28] sugerem que o diabetes e o sexo feminino estão associados a uma resposta ruim, enquanto etiologias idiopáticas e pós-operatórias foram preditivas de sucesso, com melhores taxas de melhora clínica aos 3 meses (93% de sucesso na etiologia idiopática x 80% pós operatório x 75% DM) e 6 meses de acompanhamento (92% de sucesso na etiologia idiopática x 50% pós operatório x 43% DM) .

O diabetes é uma doença complexa que afeta não apenas o estômago, mas também o intestino delgado, explicando por que leva a resultados piores. A estimulação elétrica gástrica, tem demonstrado melhores resultados na população diabética, com melhor controle glicêmico e níveis mais baixos de hemoglobina A1c, além de melhora mais consistente dos sintomas no subgrupo diabético (*vs*. idiopático)[72,81]. No futuro, pode-se contar com uma abordagem terapêutica personalizada a depender da etiologia para levar a melhores resultados. Mais estudos randomizados são necessários para confirmar esses resultados.

Mohan *et al*.[75] em uma revisão e metanálise publicada recentemente, observaram que a gastroparesia idiopática, injeções prévias de toxina botulínica e tratamento anterior com estimulador gástrico, também parecem

ter efeitos preditivos positivos sobre o resultado do GES de 4 horas após G-POEM, enquanto o GCSI não foi afetado por nenhum fator variante como idade, IMC, etiologia, tratamentos prévios ou tempo de cirurgia. Esses resultados também necessitarão de novos estudos para se consolidarem.

A cintilografia de esvaziamento gástrico de 4 horas pós-procedimento foi realizada em todos os 10 estudos, e houve uma melhora significativa e variável entre os estudos. Hustak *et al*.[54] relataram que o GES foi normalizado em todos os pacientes (100%), enquanto Xue *et al*.[59] demonstraram uma diminuição no GES de 83%. No estudo de Gonzalez *et al*.[28], o GES foi normalizado em 70% dos casos. No entanto, foi observada uma discrepância de 21% em relação aos resultados do GES quando comparados aos resultados do GCSI, demonstrando que apesar dos pacientes manterem os valores alterados do exame de esvaziamento gástrico após o G-POEM, eles apresentavam melhora clínica importante, exceto em um caso em que o paciente normalizou os valores do GES e não apresentou resposta clínica.

Malik *et al*.[58] também descreveram uma discrepância entre esses valores, com melhora do GES em 67% dos pacientes, porém, 33% apresentava melhora clínica e GES com mesmos valores ou ainda pior, sugerindo que talvez, os resultados das taxas de esvaziamento gástrico não estejam relacionados com a resposta clínica.

Landreaneau *et al*.[40] compararam o G-POEM com a piloroplastia laparoscópica e não mostraram diferença nesse resultado entre os dois procedimentos ($p = 0,907$); a maioria dos pacientes apresentou melhora no

GES após passar por G-POEM ou piloroplastia laparoscópica (85,7 vs. 83,3%). No entanto, o esvaziamento gástrico normal não parece ser necessário para uma boa resposta sintomática mas, juntamente com o escore GSCI, são os únicos dois parâmetros para medir o sucesso clínico na maioria dos estudos; a melhora no GES (ou ambos) após G-POEM foi alcançada, com taxas elevadas, conforme relatado acima.

Por não haver consenso sobre como definir o sucesso terapêutico do tratamento da gastroparesia, Mekaroonkamol *et al*.[57] propuseram que os critérios clínicos para se submeter ao procedimento G-POEM deveriam ser um GCSI basal de pelo menos 2,0 e uma taxa de retenção gástrica GES maior que 20% em 4 horas.

Os eventos adversos mais comumente encontrados foram o sangramento do trato gastrointestinal em que a sua abordagem foi por via endoscópica com colação de clipes metálicos e em alguns casos, com parada espontânea do sangramento. A dor abdominal, na maiora das vezes, foi abordada de forma conservadora, assim como o pneumoperitônio.

Laundreneu *et al.*[40] quando compararam os grupos do G-POEM com os da pilorotomia cirúrgica, observaram menor morbidade perioperatória no grupo do G-POEM.

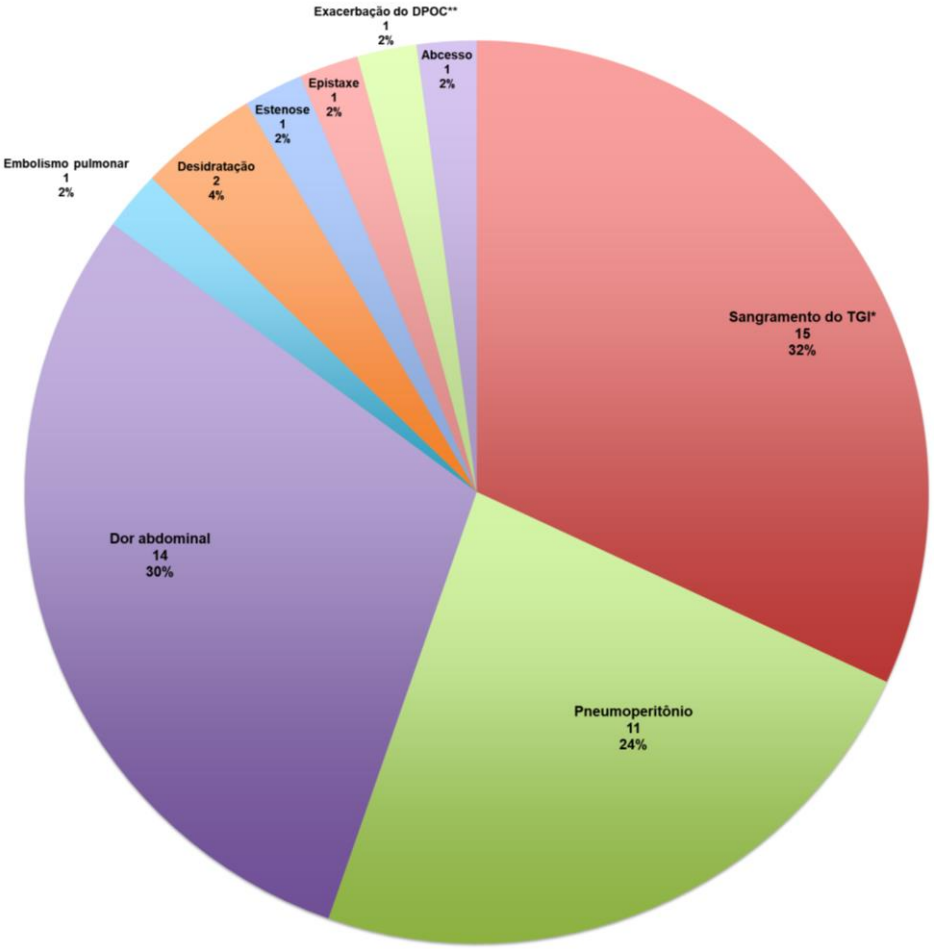
O único estudo encontrado na literatura que compara G-POEM com LP foi descrito por Landreneau *et al*.[40] que analisaram as taxas de eventos adversos entre o grupo submetido ao G-POEM e o grupo da LP e o G-POEM se mostrou superior devido menor morbidade perioperatória, com menor tempo de cirurgia, perda de sangue estimada e tempo de internação.

Apesar de Mohan[75] não ter conseguido reproduzir esses dados, em um estudo comparativo entre o G-POEM e a piloromiotomia cirúrgica, recentemente publicado, (inserir referência) revelou uma taxa de eventos adversos de 13% x 33.% (*P*=0.021) a favor do G-POEM, com menores índices de perda sanguínea estimada, dias de hospitalização e de tempo do procedimento.

Esses resultados são controversos e devem ser esclarecidos com futuros estudos, mas, acreditamos que com o número crescente de G-POEM, a tendência de complicações será ainda menor devido o procedimento ser minimamente invasivo e a experiência ser cada vez maior do endoscopista.

Os eventos adversos encontrados nesse estudo, foram na maioria das vezes classificados como leve e moderado, e submetidos à tratamento conservador, tendo sido classificados como severos em apenas 5 casos, correspondendo a 0,56% da população estudada, o que torna esse procedimento seguro, além de eficaz, podendo ser oferecido como opção aos tratamentos já estabelecidos.

Gráfico 7 - Eventos adversos



*Trato gastrointestinal
** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Quadro 5 - Classificação dos eventos adversos de acordo com a gravidade

Estudo	Eventos adversos (relacionados ao procedimento)	Eventos adversos (tipo)	Gravidade
Rodriguez *et al.*[53]	10	4 sangramentos	Moderada
		1 capnoperitônio e enfisema subcutâneo (laparoscopia diagnóstica)	Severa
		2 desidratações severas	Moderada
		3 novas endoscopias digestivas altas	Moderada
Landreneau *et al.*[40]	1	1 dor abdominal (laparoscopia diagnóstica)	Severa
Malik *et al.*[58]	1	1 embolismo pulmonar	Severa
Gonzalez *et al.*[28]	9	4 pneumoperitônios	Leve
		1 pneumoperitônio e abcesso	Severa
		2 sangramentos	Moderada
		1 estenose (tardia)	Moderada
Xue *et al.*[59]	0	nenhum	-
Mekaroonkamol *et al.*[57]	3	1 capnoperitônio	Leve
		1 sangramento por úlcera	Moderada
		1 exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica pré-existente	Moderada
Hustak *et al.*[54]	1	1 sangramento por úlcera	Moderada
Dacha *et al.*[61]	1	1 pneumoperitônio	Leve
Hernández-Mondragóna *et al.*[55]	4	4 dor abdominal	Leve
Jacques *et al.*[56]	28	(8 não relacionados ao G-POEM) 3 perfurações gástricas	Leve
		1 dor abdominal (necessitou nova cirurgia)	Severa
		8 dores abdominais	Leve
		1 epistaxe	Leve
		7 sangramentos do trato gastrointestinal	Moderada

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente e foram incluídos todos os dados disponíveis a esse respeito. A presente metanálise é enfraquecida pelas limitações inerentes às metanálises e aos estudos incluídos. Além disso, a maioria dos dados foi derivada de estudos observacionais, com todos eles sendo de evidência de qualidade muito baixa.

O G-POEM é uma nova técnica com resultados promissores. No entanto, ainda não se pode afirmar por quanto tempo os sintomas permanecerão melhorados, situação que pode ser explicada, em parte, pelo curto tempo de seguimento dos estudos.

A heterogeneidade encontrada na análise GCSI ainda foi alta, mesmo excluindo o estudo *outlier* que apresentou viés de publicação. No entanto, todos os estudos mostraram uma diminuição nos valores de GCSI e melhora dos sintomas, indicando que a heterogeneidade pode ser devido a diferentes números da população (n = 7-100), gravidade basal da doença e períodos de acompanhamento (1 m - 18 m) em cada estudo e não para os efeitos. A heterogeneidade do GES também foi alta, e todos os estudos melhoraram o GES também.

Finalmente, havia outras limitações no presente estudo, incluindo seu desenho retrospectivo e que os endoscopistas experientes realizaram a maioria dos procedimentos.

6 CONCLUSÃO

O G-POEM é um procedimento minimamente invasivo e eficaz, apresentando melhora significativa dos índices avaliados (GCSI e GES) em médio prazo, atingindo 71% de sucesso clínico e 100% de sucesso técnico, além de apresentar poucos eventos adversos. Foram encontrados resultados promissores nos estudos de resposta clínica e na cintilografia do esvaziamento gástrico. Esse procedimento, portanto, deveria ser considerado como uma opção de tratamento para a gastroparesia refratária, dentro do arsenal de tratamentos disponíveis. No entanto, entendemos que existam apenas estudos de eficácia de curto e médio prazo e estudos controlados são necessários para prever quem responderá melhor a esse procedimento e para estabelecer a eficácia dessa técnica em longo prazo.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pela Comissão Ético-Científica

MEDICINA USP | Departamento de Gastroenterologia

APROVAÇÃO

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no dia 17/03/2021**, APROVOU** o Protocolo de Pesquisa intitulado: **PILOROMIOTOMIA ENDOSCÓPICA (G-POEM) PARA GASTROPARESIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

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

Pesquisador (a) Responsável: Prof Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

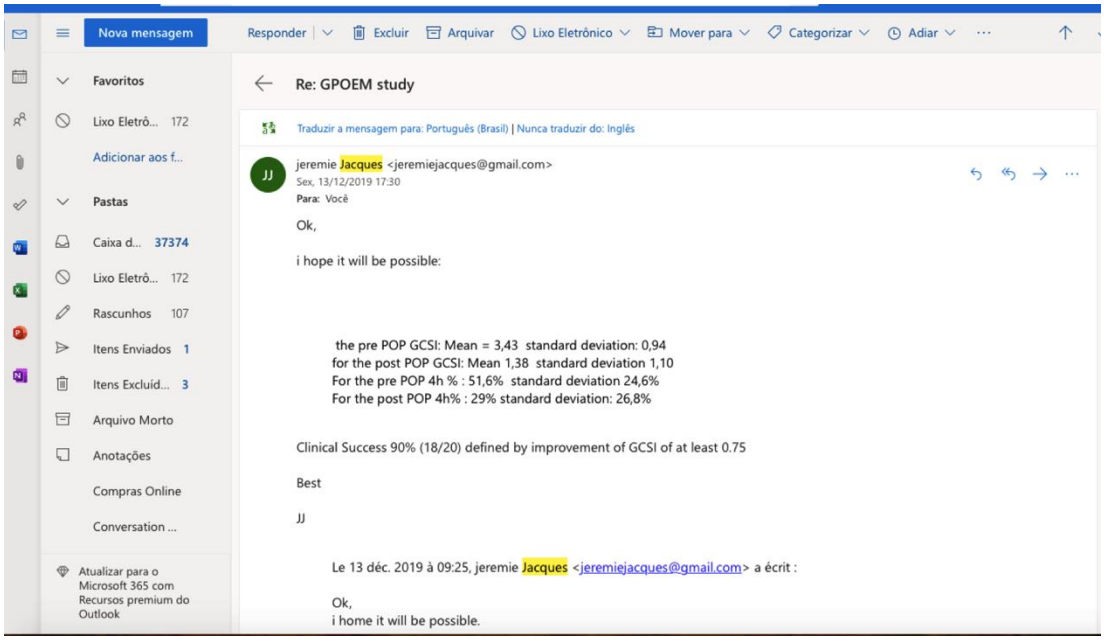
Pesquisador (a) Executante: Dra. Karime Lucas Uemura

São Paulo, 17 de março de 2021.

Dr. Andre Luis Montagnini
Presidente da Comissão Ético-Científica
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Departamento de Gastroenterologia
Prédio do ICHC · Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255
9º andar · sala 9074 · Cerqueira César · São Paulo · Brasil · 05403 000
www.fm.usp.br

Anexo B - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico - Jacques *et al*.[56]



Nova mensagem | Responder | Excluir | Arquivar | Lixo Eletrônico | Mover para | Categorizar | Adiar

Favoritos
Lixo Eletrô... 172
Adicionar aos f...

Pastas
Caixa d... 37374
Lixo Eletrô... 172
Rascunhos 107
Itens Enviados 1
Itens Excluíd... 3
Arquivo Morto
Anotações
Compras Online
Conversation ...

Atualizar para o Microsoft 365 com Recursos premium do Outlook

Re: GPOEM study

Traduzir a mensagem para: Português (Brasil) | Nunca traduzir do: Inglês

JJ
jeremie Jacques <jeremiejacques@gmail.com>
Sex, 13/12/2019 17:30
Para: Você

Ok,

i hope it will be possible:

the pre POP GCSI: Mean = 3,43 standard deviation: 0,94
for the post POP GCSI: Mean 1,38 standard deviation 1,10
For the pre POP 4h % : 51,6% standard deviation 24,6%
For the post POP 4h% : 29% standard deviation: 26,8%

Clinical Success 90% (18/20) defined by improvement of GCSI of at least 0.75

Best

JJ

Le 13 déc. 2019 à 09:25, jeremie Jacques <jeremiejacques@gmail.com> a écrit :

Ok,
i home it will be possible.

Anexo C - Solicitação de dados do autor por correio eletrônico - Hernández-Mondragóna *et al*.[55]

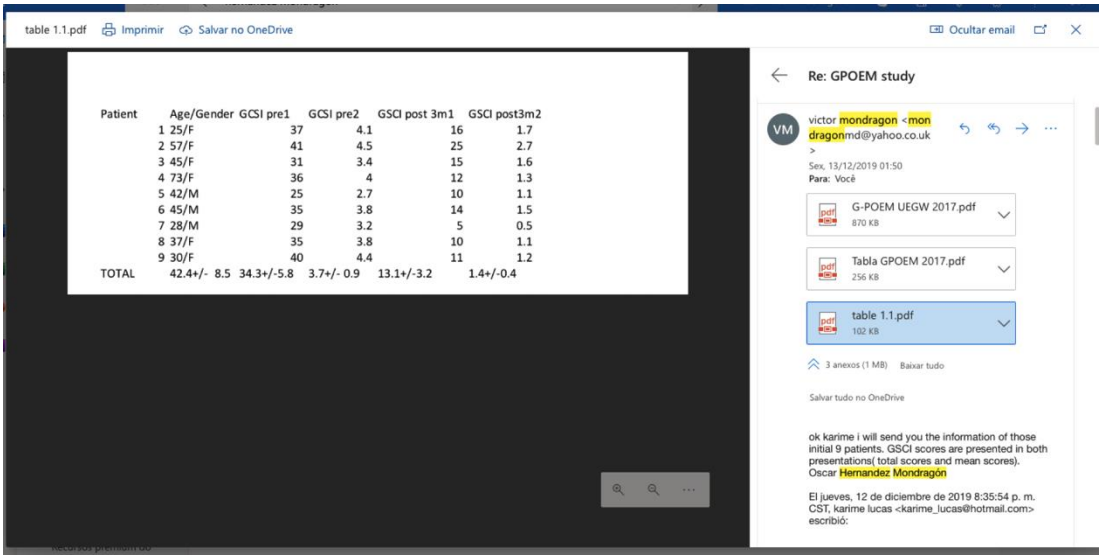


table 1.1.pdf Imprimir Salvar no OneDrive

Patient	Age/Gender	GCSI pre1	GCSI pre2	GSCI post 3m1	GSCI post3m2
1	25/F	37	4.1	16	1.7
2	57/F	41	4.5	25	2.7
3	45/F	31	3.4	15	1.6
4	73/F	36	4	12	1.3
5	42/M	25	2.7	10	1.1
6	45/M	35	3.8	14	1.5
7	28/M	29	3.2	5	0.5
8	37/F	35	3.8	10	1.1
9	30/F	40	4.4	11	1.2
TOTAL	42.4+/- 8.5	34.3+/-5.8	3.7+/- 0.9	13.1+/-3.2	1.4+/-0.4

Ocultar email

Re: GPOEM study

VM victor mondragon <mondragonmd@yahoo.co.uk>

Sex, 13/12/2019 01:50

Para: Você

G-POEM UEGW 2017.pdf 870 KB

Tabla GPOEM 2017.pdf 256 KB

table 1.1.pdf 102 KB

3 anexos (1 MB) Baixar tudo

Salvar tudo no OneDrive

ok karime i will send you the information of those initial 9 patients. GSCI scores are presented in both presentations(total scores and mean scores).
Oscar Hernandez Mondragón

El jueves, 12 de diciembre de 2019 8:35:54 p. m. CST, karime lucas <karime_lucas@hotmail.com> escribió:

8 REFERÊNCIAS

1. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.

2. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18–37; quiz 38.

3. Liu N, Abell T. Gastroparesis updates on pathogenesis and management. *Gut Liver*. 2017;11(5):579–89.

4. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, aetiology and treatment of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1615–31.

5. Stein B, Everhart KK, Lacy BE. Gastroparesis: a review of current diagnosis and treatment options. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):550–8.

6. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, Low PA, Park SY, Parkman HP, Stanghellini V. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):41.

7. Rey E, Choung RS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Locke GR 3rd. Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis “iceberg”. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(1):34–42.

8. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, Mullan B, Talley NJ. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225–33.

9. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabet Med*. 1996;13(9 Suppl 5):S16-22.

10. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996;110(4):1036–42.

11. Gill RC, Murphy PD, Hooper HR, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of the menstrual cycle on gastric emptying. *Digestion*. 1987;36(3):168–74.

12. Monés J, Carrió I, Calabuig R, Estorch M, Sainz S, Berná L, Vilardell F. Influence of the menstrual cycle and of menopause on the gastric emptying rate of solids in female volunteers. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(7):600–2.

13. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61.

14. Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(1):1–14.

15. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.

16. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1853–63.

17. Shahsavari D, Yu D, Jehangir A, Lu X, Zoll B, Parkman HP. Symptom variability throughout the day in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13740.

18. Oh JH, Pasricha PJ. Recent advances in the pathophysiology and treatment of gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):18–24.

19. Sharma A, Coles M, Parkman HP. Gastroparesis in the 2020s: New Treatments, New Paradigms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(5):23.

20. Xu J, Chen T, Elkholy S, Xu M, Zhong Y, Zhang Y, Chen W, Qin W, Cai M, Zhou P. Gastric Peroral Endoscopic Myotomy (G-POEM) as a Treatment for Refractory Gastroparesis: Long-Term Outcomes. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 22;2018:6409698.

21. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2333–48.

22. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94(3):859–907.

23. Grider JR, Makhlouf GM. Regulation of the peristaltic reflex by peptides of the myenteric plexus. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1990;303:232–51.

24. Perinel J, Mariette C, Dousset B, Sielezneff I, Gainant A, Mabrut JY, Bin-Dorel S, Bechwaty ME, Delaunay D, Bernard L, Sauvanet A, Pocard M, Buc E, Adham M. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg*. 2016;264(5):731–7.

25. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Faussone-Pellegrini MS, Smyrk TC, Parkman HP, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, Ünalp-Arida A, Nguyen L, Koch KL, Calles J, Lee L, Tonascia J, Hamilton FA, Pasricha PJ; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1575-85.e8.

26. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, Stoltz GJ, Lurken MS, Ordog T, Szurszewski JH, Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2008;135(6):2055-64, 2064.e1-2.

27. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, Parkman HP, Gibbons SJ, Tonascia J, Koch KL, McCallum RW, Sarosiek I, Hasler WL, Nguyen LAB, Abell TL, Snape WJ, Kendrick ML, Kellogg TA, McKenzie TJ, Hamilton FA, Farrugia G; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6):10.1111/nmo.13018.

28. Gonzalez JM, Benezech A, Vitton V, Barthet M. G-POEM with antro-pyloromyotomy for the treatment of refractory gastroparesis: mid-term follow-up and factors predicting outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):364–70.

29. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2122–9.

30. Ahuja NK, Clarke JO. Pyloric therapies for gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):230–40.

31. Khashab MA, Besharati S, Ngamruengphong S, Kumbhari V, El Zein M, Stein EM, Tieu A, Mullin GE, Dhalla S, Nandwani MC, Singh V, Canto MI, Kalloo AN, Clarke JO. Refractory gastroparesis can be successfully managed with endoscopic transpyloric stent placement and fixation (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015;82(6):1106–9.

32. Clarke JO, Snape WJJ. Pyloric sphincter therapy: botulinum toxin, stents, and pyloromyotomy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):127–36.

33. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D, Verbeke K, Janssens J, Tack J. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251–8.

34. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):416–23.

35. Su A, Conklin JL, Sedarat A. Endoscopic therapies for gastroparesis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(6):25.

36. Jehangir A, Malik Z, Petrov RV, Parkman HP. EndoFLIP and Pyloric Dilation for Gastroparesis Symptoms Refractory to Pyloromyotomy/Pyloroplasty. Dig Dis Sci. 2021 Aug;66(8):2682–90.

37. Hibbard ML, Dunst CM, Swanstrom LL. Laparoscopic and endoscopic pyloroplasty for gastroparesis results in sustained symptom improvement. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(9):1513–9.

38. Mancini SA, Angelo JL, Peckler Z, Philp FH, Farah KF. Pyloroplasty for refractory gastroparesis. *Am Surg*. 2015;81(7):738–46.

39. Toro JP, Lytle NW, Patel AD, Davis SS Jr, Christie JA, Waring JP, Sweeney JF, Lin E. Efficacy of laparoscopic pyloroplasty for the treatment of gastroparesis. *J Am Coll Surg*. 2014;218(4):652-60.

40. Landreneau JP, Strong AT, El-Hayek K, Tu C, Villamere J, Ponsky JL, Kroh MD, Rodriguez JH. Laparoscopic pyloroplasty versus endoscopic per-oral pyloromyotomy for the treatment of gastroparesis. *Surg Endosc*. 2019;33(3):773–81.

41. Kawai M, Peretta S, Burckhardt O, Dallemagne B, Marescaux J, Tanigawa N. Endoscopic pyloromyotomy: a new concept of minimally invasive surgery for pyloric stenosis. *Endoscopy*. 2012;44(2):169–73.

42. Chaves DM, Gusmon CC, Mestieri LH, de Moura EG, Veras MM, Pessorrusso FC, Sakai P. A new technique for performing endoscopic pyloromyotomy by gastric submucosal tunnel dissection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014;24(3):e92-4.

43. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B, Kalloo AN, Stavropoulos S, Pasricha P, Inoue H. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):764–8.

44. Chaves DM, de Moura EGH, Mestieri LHM, Artifon EL, Sakai P. Endoscopic pyloromyotomy via a gastric submucosal tunnel dissection for the treatment of gastroparesis after surgical vagal lesion. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(1):164.

45. Kielan W, Lazarkiewicz B, Grzebieniak Z, Skalski A, Zukrowski P. Jan Mikulicz-Radecki: one of the creators of world surgery. *Keio J Med*. 2005;54(1):1–7.

46. Lovasik BP, Dodson TF, Srinivasan JK. Heineke, Mikulicz, Jaboulay, and Finney: innovators of surgical pyloroplasty. *Am Surg*. 2021;87(5):737–40.

47. Ibarguen-Secchia E. Endoscopic pyloromyotomy for congenital pyloric stenosis. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(4):598–600.

48. Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, Chen J, Cotton PB, Hawes RH, Kalloo AN, Kantsevoy SV, Gostout CJ. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy*. 2007;39(9):761–4.

49. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265–71.

50. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.

51. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008–12.

52. 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.

53. Rodriguez J, Strong AT, Haskins IN, Landreneau JP, Allemang MT, El-Hayek K, Villamere J, Tu C, Cline MS, Kroh M, Ponsky JL. Per-oral Pyloromyotomy (POP) for Medically Refractory Gastroparesis: Short Term Results From the First 100 Patients at a High Volume Center. *Ann Surg*. 2018;268(3):421–30.

54. Hustak R, Vackova Z, Rabekova Z, Spicak U, Martinek J. Per-oral endoscopic pyloromyotomy (G-poem) in the treatment of refractory gastroparesis-mid-term single centre experience. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(6):AB304–5.

55. Hernández-Mondragóna VO, Solórzano-Pinedab OM, Blancas-Valenciaa JM, González-Martíneza MA, Villanueva-Pérez RM.. Gastric per-oral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis: Experience of the first 9 cases in a Mexico. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(5):A442.

56. Jacques J, Pagnon L, Hure F, Legros R, Crepin S, Fauchais AL, Palat S, Ducrotté P, Marin B, Fontaine S, Boubaddi NE, Clement MP, Sautereau D, Loustaud-Ratti V, Gourcerol G, Monteil J. Peroral endoscopic pyloromyotomy is efficacious and safe for refractory gastroparesis: prospective trial with assessment of pyloric function. *Endoscopy*. 2019;51(1):40–9.

57. Mekaroonkamol P, Patel V, Shah R, Li B, Luo H, Shen S, Chen H, Shahnavaz N, Dacha S, Keilin S, Willingham FF, Christie J, Cai Q. Association between duration or etiology of gastroparesis and clinical response after gastric per-oral endoscopic pyloromyotomy. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(5):969–76.

58. Malik Z, Kataria R, Modayil R, Ehrlich AC, Schey R, Parkman HP, Stavropoulos SN. Gastric per oral endoscopic myotomy (G-POEM) for the treatment of refractory gastroparesis: early experience. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2405–12.

59. Xue HB, Fan HZ, Meng XM, Cristofaro S, Mekaroonkamol P, Dacha S, Li LY, Fu XL, Zhan SH, Cai Q. Fluoroscopy-guided gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM): a more reliable and efficient method for treatment of refractory gastroparesis. *Surg Endosc*. 2017;31(11):4617–24.

60. Dacha S, Mekaroonkamol P, Li L, Shahnavaz N, Sakaria S, Keilin S, Willingham FF, Christie J, Cai Q. Quality of life and clinical outcomes of refractory gastroparesis patients after gastric per oral endoscopic pyloromyotomy (GPOEM): A single center experience. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):AB105.

61. Dacha S, Mekaroonkamol P, Li L, Shahnavaz N, Sakaria S, Keilin S, Willingham F, Christie J, Cai Q. Outcomes and quality-of-life assessment after gastric per-oral endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):282–9.

62. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute Model of Evidence-Based Healthcare. *Int J Evid Based Healthc*. 2019;17(1):58–71.

63. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, Mergener K, Nemcek A Jr, Petersen BT, Petrini JL, Pike IM, Rabeneck L, Romagnuolo J, Vargo JJ. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(3):446–54.

64. Aghaie Meybodi M, Qumseya BJ, Shakoor D, Lobner K, Vosoughi K, Ichkhanian Y, Khashab MA. Efficacy and feasibility of G-POEM in management of patients with refractory gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7(3):E322–9.

65. Spadaccini M, Maselli R, Chandrasekar VT, Anderloni A, Carrara S, Galtieri PA, Di Leo M, Fugazza A, Pellegatta G, Colombo M, Palma R, Hassan C, Sethi A, Khashab MA, Sharma P, Repici A. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy for refractory gastroparesis: a systematic review of early outcomes with pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020 Apr;91(4):746-752.e5.

66. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):11–9.

67. Schey R, Saadi M, Midani D, Roberts AC, Parupalli R, Parkman HP. Domperidone to Treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort. *Dig Dis Sci*. 2016;61(12):3545–51.

68. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68(12):2238–50.

69. Khashab MA, Ngamruengphong S, Carr-Locke D, Bapaye A, Benias PC, Serouya S, Dorwat S, Chaves DM, Artifon E, de Moura EG, Kumbhari V, Chavez YH, Bukhari M, Hajiyeva G, Ismail A, Chen YI, Chung H. Gastric per-oral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: results from the first multicenter study on endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):123–8.

70. Zoll B, Zhao H, Edwards MA, Petrov R, Schey R, Parkman HP. Outcomes of surgical intervention for refractory gastroparesis: a systematic review. *J Surg Res*. 2018;231:263–9.

71. Lal N, Livemore S, Dunne D, Khan I. Gastric Electrical stimulation with the enterra system: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:762972.

72. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, Lindberg G, Konturek J, Nowak T, Quigley EM, Tougas G, Starkebaum W. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology*. 2003;125(2):421–8.

73. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):273–82.

74. Mekaroonkamol P, Shah R, Cai Q. Outcomes of per oral endoscopic pyloromyotomy in gastroparesis worldwide. World J Gastroenterol. 2019;25(8):909–22.

75. Mohan BP, Chandan S, Jha LK, Khan SR, Kotagiri R, Kassab LL, Ravikumar NPG, Bhogal N, Chandan OC, Bhat I, Hewlett AT, Jacques J, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictors of outcomes: a systematic review and meta-analysis using surgical pyloroplasty as a comparator group. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3352–67.

76. Kahaleh M, Gonzalez JM, Xu MM, Andalib I, Gaidhane M, Tyberg A, Saumoy M, Baptista Marchena AJ, Barthet M. Gastric peroral endoscopic myotomy for the treatment of refractory gastroparesis: a multicenter international experience. *Endoscopy*. 2018;50(11):1053–8.

77. Lambdin JT, Zeddun S, Borum ML. Role of Laparoscopic-Assisted Gastric Per-oral Endoscopic Pyloromyotomy in Refractory Gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1366.

78. Shlomovitz E, Pescarus R, Cassera MA, Sharata AM, Reavis KM, Dunst CM, Swanström LL. Early human experience with per-oral endoscopic pyloromyotomy (POP). *Surg Endosc*. 2015;29(3):543–51.

79. Allemang MT, Strong AT, Haskins IN, Rodriguez J, Ponsky JL, Kroh M. How I Do It: Per-Oral Pyloromyotomy (POP). *J Gastrointest Surg*. 2017;21(11):1963–8.

80. Cai MY, Xu JX, Qin WZ, Zhou PH. Gastric peroral endoscopic myotomy (GPOEM) as treatment for functional delayed gastric emptying: Initial Asian experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:241–2.

81. McKenna D, Beverstein G, Reichelderfer M, Gaumnitz E, Gould J. Gastric electrical stimulation is an effective and safe treatment for medically refractory gastroparesis. *Surgery*. 2008;144(4):564–6.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo publicado

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information
Log in

PubMed.gov
Search
Advanced
User Guide

Save | Email | Send to | Display options

Review > Endosc Int Open. 2020 Jul;8(7):E911-E923. doi: 10.1055/a-1119-6616.
Epub 2020 Jun 16.

Peroral endoscopic pyloromyotomy for gastroparesis: a systematic review and meta-analysis

Karime Lucas Uemura [1], Dalton Chaves [1], Wanderley M Bernardo [1], Ricardo Sato Uemura [1], Diogo Turiani Hourneaux de Moura [1], Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura [1]

Affiliations + expand

PMID: 32617395 PMCID: PMC7297609 DOI: 10.1055/a-1119-6616

Free PMC article

FULL TEXT LINKS
Full text
PMC Full text

ACTIONS
Cite
Favorites

SHARE

PAGE NAVIGATION
Title & authors
Abstract
Conflict of interest statement
Figures
Similar articles
Cited by
References
Publication types
Related information

Abstract

Background and aim Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) is a new therapeutic option for refractory gastroparesis (GP). A systematic review and meta-analysis was conducted to assess the effectiveness of G-POEM in refractory GP. For the quality of evidence, we used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria. **Methods** We performed a literature search using MEDLINE, Embase, Cochrane library, LILACS and the Science citation index for studies related to G-POEM from the inception of its technique through January 2019. We selected studies that analyzed the gastroparesis cardinal symptom index (GCSI) and 4-hour solid-phase gastric emptying scintigraphy (GES) before and after the procedure to verify the efficacy of G-POEM, the main outcome measured. An analysis was performed using RevMan 5.3. **Results** Ten studies comprising 281 patients were included in this systematic review. The pooled mean difference in GCSI following the procedure was 1.76 (95 % CI: [1.43, 2.08], I^2 = 72 %). We also performed GCSI subgroup analysis by follow-up duration that showed a pooled mean difference of 1.84 (95 % CI: [1.57, 2.12], I^2 = 71 %). The pooled mean difference in GES after the procedure was 26.28 (95 % CI: [19.74, 32.83], I^2 = 87 %), corresponding to a significant drop in percentage values of the gastric retention 4-hour scintigraphy. **Conclusion** This meta-analysis demonstrates that G-POEM is effective and shows promising outcomes in the clinical response and gastric emptying scintigraphy for gastroparesis. Therefore, it should be considered in the management of refractory gastroparesis.

Conflict of interest statement

Competing interests The authors declare that they have no conflict of interest.