
***DRENAGEM BILATERAL EM NEOPLASIA MALIGNA BILIAR HILAR:
STENT-IN-STENT VERSUS SIDE-BY-SIDE***

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: janeiro de 2021.

Autoria: Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva.

Participantes: Gabriel Mayo Vieira de Souza, Mateus Pereira Funari, Vitor Massaro Takamatsu Sagae e Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

Resumo

Os tumores de via biliar apresentam mau prognóstico, de forma que a abordagem paliativa por meio da drenagem biliar endoscópica é considerada o tratamento de escolha das obstruções malignas de via biliar (MHBO, do inglês *malignant hilar biliary obstruction*) irressecáveis e/ou inoperáveis).

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise da literatura (Medline, Central Cochrane, Embase, LILACS/BVS e busca cinzenta) segundo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) utilizando o sistema PICO, sendo o paciente maior de 18 anos com indicação de drenagem paliativa da via biliar hilar. Buscamos por trabalhos que comparassem as técnicas Stent-in-Stent (SIS) e Side-by-Side (SBS) em pacientes com obstrução maligna da via biliar hilar, observando os seguintes desfechos: sucesso técnico e sucesso clínico, eventos adversos precoces, eventos adversos tardios, tempo de patência do stent, reintervenção e mortalidade relacionada ao procedimento.

A estratégia de busca identificou 7.979 estudos, dos quais 4 foram incluídos e metanalisados.

Palavras-chave: Neoplasia do trato biliar; Obstrução maligna biliar; Icterícia; Inoperável; Paliativo; CPRE; Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; Stent; Revisão sistemática; Metanálise.

Órgão financiador

A presente Diretriz não possui órgão financiador.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse relevantes ao tema abordado.

Introdução

Obstrução maligna biliar hilar (MHBO) é a manifestação tardia de alguns tipos de cânceres, sendo irressecável ao diagnóstico em até 80% dos casos, e podem apresentar complicações potencialmente fatais, como colangite ou sepse⁽¹⁻⁶⁾. Dessa forma, a fim de melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes, torna-se valiosa a discussão sobre os métodos de drenagem.

O stent biliar endoscópico, introduzido no início da década de 1980, trouxe um avanço nas possibilidades de tratamento da icterícia obstrutiva⁽⁷⁻⁹⁾. Na obstrução biliar, os stents metálicos auto-expansíveis (SEMS) parecem apresentar uma patência prolongada, quando comparados aos

plásticos^(3,4,10-13). Para a drenagem, a via endoscópica é preferida em relação à percutânea e à cirúrgica por ser mais fisiológica, minimamente invasiva^(3,4,6,14), apresentar menor taxa de eventos adversos e menor tempo de hospitalização⁽¹⁵⁾. Outro preditor de efetividade na drenagem da via biliar a ser considerado é o volume hepático drenado acima de 50%, o que frequentemente requer uma descompressão bilateral^(16,17), além de apresentar uma taxa menor de reintervenção, quando comparada à drenagem unilateral em obstrução maligna biliar hilar (MHBO)⁽¹⁸⁾.

A drenagem bilateral da via biliar pode ser obtida por meio de dois métodos: Stent-in-Stent (SIS) ou Side-by-Side (SBS)⁽¹¹⁾ na figura 1. Na técnica SIS, uma das próteses é posicionada através da malha da primeira, configurando um aspecto como um “Y”. Já na técnica SBS, as duas próteses são alocadas lado a lado⁽¹⁶⁾. A SIS, ao contrário da SBS, não necessita de ducto biliar comum dilatado, e aceita próteses biliares de calibres maiores⁽¹³⁾, além de ter configuração mais fisiológica⁽³⁾. SBS tem execução mais fácil^(3,11) e, em caso de obstrução, a reintervenção é mais factível⁽¹³⁾.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise da literatura (Medline, Central Cochrane, Embase, LILACS/BVS e busca cinzenta) segundo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)⁽¹⁹⁾ utilizando o sistema PICO, sendo o paciente maior de 18 anos com indicação de drenagem paliativa da via biliar hilar. Buscamos por trabalhos que comparassem as técnicas Stent-in-Stent (SIS) e Side-by-Side (SBS) em pacientes com obstrução maligna da via biliar hilar, observando os seguintes desfechos: sucesso técnico e sucesso clínico, eventos adversos precoces, eventos adversos tardios, tempo de patência do stent, reintervenção e mortalidade relacionada ao procedimento.

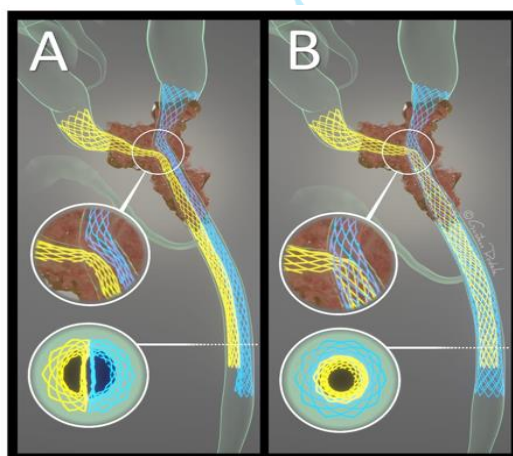


Figura 1. Stent-in-Stent ou Side-by-Side

Na análise, selecionamos ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais que comparavam as técnicas Stent-in-Stent e Side-by-Side, por acesso endoscópico, em pacientes com obstrução maligna de via biliar hilar.

O risco de viés de cada estudo foi avaliado por meio da ferramenta de risco de vieses da Cochrane. A nível de evidência de cada desfecho foi avaliado segundo o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁽²⁰⁾.

Os dados foram metanalisados utilizando o Software Revman 5.3⁽²¹⁾, expondo os resultados em forma de forest plot.

Resultados

Na pesquisa de artigos, após remoção de duplicatas, 5.890 artigos foram avaliados, sendo que 4 estudos foram incluídos, um ECR e três retrospectivos.

A figura 2 (anexo) sintetiza o processo de seleção do grupo MHBO.

A tabela 1 (anexo) evidencia o risco de vieses dos estudos incluídos.

Resultados expostos por comparação:

1. Sucesso técnico → Inclusão de 3 estudos coortes (117 pacientes)⁽²²⁻²⁴⁾ e pelo ECR (69 pacientes)⁽²⁵⁾.

Nem as coortes (RD= 0.06; 95% CI [-0.05 to 0.17], I2 = 0%, p = 0,31), nem o ECR (RD= 0.09; 95% CI [-0.02 to 0.19] p = 0,11) encontraram diferenças entre os grupos (figura 3).

Nível de evidência MODERADO para coortes e ALTO para ECR.

2. Sucesso clínico → Inclusão de 2 estudos avaliaram sucesso clínico, uma coorte (52 pacientes)⁽²²⁾ e o ECR (69 pacientes)⁽²⁵⁾.

A análise geral revelou maior sucesso clínico quando SIS foi realizado (RD 0.13; 95% CI [0.02 to 0.23] I2 = 0%, p = 0,02) na figura 4.

Nível de evidência MODERADO para coortes e ALTO para ECR.

3. Eventos adversos precoces → Inclusão de 2 estudos coortes^(23,24) e um ECR⁽²⁵⁾, totalizando 162 pacientes.

Esse desfecho foi similar entre SIS e SBS na metanálise das coortes (RD = - 0.01; 95% CI [- 0.14 to 0.13], I2 = 7%, p = 0,93), assim como no ensaio clínico randomizado (RD = 0.00; 95% CI [-0.15 to 0.15], p = 0,97) na figura 5.

Nível de evidência BAIXO para coortes e MODERADO para ECR.

4. Eventos adversos tardios → Inclusão de 4 estudos⁽²²⁻²⁵⁾, avaliando um total de 186 pacientes nas coortes.

Não houve diferença entre os grupos nas coortes (RD = - 0.05; 95% CI [-0.19 to 0.10] I² = 49%, p = 0,55), assim como no ECR (RD = - 0.05; 95% CI [-0.24 to 0.14], p = 0,59) na figura 6.

Nível de evidência MODERADO tanto para as coortes quanto para o ECR.

5. Tempo de patência do stent → Inclusão de 2 estudos, um retrospectivo⁽²³⁾ e um ECR⁽²⁵⁾.

Nem a coorte (MD = 52.00; 95% CI [- 46.82 to 150.82] p = 0,30), nem o ECR (MD = - 9.00; 95% CI [- 58.37 to 40.37] p = 0,72) encontraram diferença entre os grupos (figura 7).

Nível de evidência BAIXO para coortes e MODERADO para ECR.

6. Reintervenção → Uma coorte⁽²²⁾ e o ECR⁽²⁵⁾ avaliaram taxa de reintervenção.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na coorte (RD = - 0.10; 95% CI [- 0.54 to 0.34] p = 0,65) nem no ECR (RD = 0.10; 95% CI [- 0.13 to 0.33] p = 0,40) na figura 8.

Nível de evidência BAIXO para coortes e ALTO para ECR.

7. Mortalidade → Inclusão de 2 estudos coortes^(22,23), avaliando um total de 76 procedimentos (31 no grupo SIS e 45 no grupo SBS).

Não foram encontradas diferenças entre os grupos (RD = 0,00; 95% CI [-0.08 to 0.08] I² = 0%, p = 1,00). O ECR⁽²⁵⁾ analisou 69 pacientes e confirmou esses achados (RD = 0.00; 95% CI [-0.05 to 0.05], p = 1,00) na figura 9.

Nível de evidência MODERADO para coortes e ALTO para ECR.

Discussão

Apesar de terapias promissoras que são alvos de estudos e ensaios clínicos^(26,27), os tumores de via biliar são frequentemente irressecáveis ao diagnóstico, quando há, frequentemente, obstrução da via biliar. Assim, a desobstrução interna por via endoscópica com a utilização de stents tem papel importante nessa condição.

Esta é a primeira revisão sistemática comparando as técnicas: *Stent-in-Stent* e *Side-by-Side*. Trata-se de tema relevante para a prática clínica, e muitos estudos já avaliaram de forma não comparativa esses modos de drenagem de via biliar. Demonstramos, por meio da metanálise,

que não houve diferença quanto ao sucesso técnico, eventos adversos precoces, eventos adversos tardios, patência do stent, reintervenção mortalidade relacionada ao procedimento, apesar de demonstrar maior taxa de sucesso clínico na SIS. Entretanto, uma vez que não haja diferença quanto a desfechos importantes, como patência do stent e taxa de recorrência, e também devido à evidência limitada pela escassez de artigos de qualidade, tal achado não nos permite recomendar essa técnica como de escolha.

Sucesso técnico foi alcançado na grande maioria dos casos, em ambos os grupos. Consideramos que os estudos incluídos foram realizados em centros de grande volume. A dificuldade principal na SBS se dá na entrega do segundo stent ao longo do primeiro, visto que idealmente precisam ficar com a extremidade distal no mesmo nível, para facilitar uma eventual reintervenção. Novos dispositivos têm sido desenvolvidos, como sistemas de entrega de menor calibre, possibilitando uma entrega simultânea de ambas as próteses, evitando falha de inserção do segundo stent e demandando menor tempo de procedimento, como nos relata Inoue et al⁽²⁸⁾. Na SIS, tradicionalmente é necessária a dilatação na malha da primeira prótese para a inserção da segunda, o que pode aumentar a dificuldade e o custo do procedimento. No entanto, têm sido desenvolvidas próteses com célula de maior tamanho, próprias para esse uso, com altas taxas de sucesso técnico⁽²⁹⁾. Compreendemos que, apesar da drenagem biliar bilateral da obstrução hilar maligna ser tecnicamente desafiadora, diante de vasta expertise e disponibilidade de material adequado, as taxas de sucesso técnico foram muito elevadas e não diferiram entre SIS e SBS.

Sucesso clínico foi definido pelos estudos como queda da bilirrubina total no primeiro mês para menos que 75% do valor pré-tratamento. Este desfecho, avaliado com nível de evidência moderado para a coorte e alto para o RCT, apresentou uma RD = 0.13, favorecendo o Stent-in-Stent, com CI 95% [0.02 a 0.23]. Talvez a maior queda de bilirrubina no primeiro mês na SIS seja explicada por permitir a utilização de próteses mais calibrosas que no SBS. De qualquer forma, este resultado deve ser avaliado com parcimônia, uma vez que os estudos que avaliaram esse desfecho optaram por uma definição branda, baseada em queda pouco expressiva dos níveis de bilirrubina, e não na normalização dos níveis laboratoriais, além de não avaliar outros parâmetros laboratoriais ou clínicos.

É recomendada a utilização de próteses metálicas descobertas para drenagem paliativa de obstrução maligna biliar⁽¹⁵⁾, à exemplo do que foi feito nos estudos avaliados, pelo risco de obstrução de ramos laterais intra-hepáticos, ductos cístico e pancreático, fatores relacionados a abscesso, colecistite e pancreatite aguda. Inoue et al.⁽³⁰⁾ e Yoshida et al.⁽³¹⁾ quando utilizaram próteses metálicas autoexpansíveis totalmente cobertas de 6mm, relataram a ocorrência de abscessos hepáticos (11,8% e 6,3% dos casos, respectivamente), que embora não possam ser atribuídos com certeza à utilização desses stents, nos permite aventar essa hipótese. Em nosso

estudo, SIS e SBS apresentaram resultados semelhantes em termos de complicações precoces, como pancreatite, colecistite e colangite, e tardias, como colangite, colecistite e bilioma. Esses dados nos mostram que, como parte de um tratamento minimamente invasivo, ambas técnicas são seguras e não há diferença em termos de oclusão de ductos intra-hepáticos, ductos cístico ou pancreático. Ainda que com esta metanálise não seja possível chegar a esta conclusão, nos parece que o tipo de prótese influencie mais na taxa de complicações do que a técnica de drenagem em si. E ainda, a segurança do tratamento endoscópico e de cada técnica especificamente é reforçada pela ausência de óbitos relacionados ao procedimento em toda a casuística estudada.

Nosso estudo não mostrou diferença quanto ao tempo de patência e taxa de reintervenção, mesmo quando se utilizaram calibres diferentes, por exemplo quando dispuseram de próteses de menor calibre para SBS. O uso de stents metálicos autoexpansível pelos trabalhos pode ter contribuído, corroborando o achado de estudo retrospectivo que demonstrou patência maior com esse tipo de stent em detrimento do plástico (131 dias versus 47 dias)⁽³²⁾. A principal causa de obstrução pós-procedimento foi progressão tumoral (*ingrowth* ou *overgrowth*), provocando colestase e colangite, exigindo reintervenção. Conduta de reintervenção geralmente adotada nesses casos é aposição de stent metálico por dentro da prótese acometida, após varredura com balão e colangioscopia. Ablação com radiofrequência também pode ser considerada, mas os estudos ainda são escassos⁽¹⁵⁾.

Esta Diretriz apresenta algumas limitações. Destacam-se a escassez de estudos disponíveis e a limitada amostra, o que talvez possa ser justificado pelo fato dessa doença não ter alta prevalência. Outro ponto é inclusão de um artigo em forma de abstract, porém no caso em que isso ocorreu, todos os desfechos de interesse estavam disponíveis. Além disso, as próteses utilizadas nos diferentes estudos foram de marcas diferentes, e não foram informados os diâmetros utilizados para comparação. Dadas tais limitações, novos RCT poderão ter papel valioso em nova RS, melhorando a força de evidência.

As limitações desta Diretriz e a dificuldade de disponibilidade dos recursos recomendados são fatores que podem dificultar a disseminação das recomendações expostas. Por outro lado, o alto nível de evidência é facilitador para a disseminação do conteúdo abordado.

Recomendação

Para obstruções malignas hilares de vias biliares, baseado nas evidências atuais discutidas em nosso estudo, não há diferença entre as técnicas Stent-in-Stent (SIS) e Side-by-Side (SBS)

em termos de sucesso técnico, eventos adversos precoces e tardios, tempo de patência do stent, reintervenção e mortalidade relacionada ao procedimento.

SIS foi superior à SBS quanto ao sucesso clínico, apresentando um maior declínio no nível de bilirrubina total no primeiro mês. Entretanto, a escassez de trabalhos não nos permite recomendar uma técnica em detrimento de outra. A melhor abordagem, portanto, deve ser baseada na experiência do endoscopista e na disponibilidade de recursos.

O nível de evidência varia de muito baixo a alto a depender do desfecho analisado.

Referências

1. Chen G, Zhang M, Sheng YG, Yang F, Li ZQ, Liu TG, Fu YF. Stent with radioactive seeds strand insertion for malignant hilar biliary obstruction. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2020 Mar 3:1-7. doi: 10.1080/13645706.2020.1735446. Epub ahead of print. PMID: 32125207.
2. Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, Hubner RA, Nagino M, Bridgewater J, Primrose J, Valle JW. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. *Cancer Treat Rev.* 2020 Mar;84:101936. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101936. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31986437.
3. Heo JY, Lee HS, Son JH, Lee SH, Bang S. Clinical Outcomes of Bilateral Stent-in-Stent Placement Using Self-Expandable Metallic Stent for High-Grade Malignant Hilar Biliary Obstruction. *Yonsei Med J.* 2018 Sep;59(7):827-833. doi: 10.3349/ymj.2018.59.7.827. PMID: 30091315; PMCID: PMC6082981.
4. Okuno M, Mukai T, Iwashita T, Ichikawa H, Iwasa Y, Mita N, Yoshida K, Iwata K, Tomita E, Shimizu M. Evaluation of endoscopic reintervention for self-expandable metallic stent obstruction after stent-in-stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Jun;26(6):211-218. doi: 10.1002/jhbp.626. Epub 2019 May 11. PMID: 30950234.
5. Fu YF, Xu YS, Shi YB, Zong RL, Cao C. Percutaneous metal stenting for malignant hilar biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of unilateral versus bilateral stenting. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Jul 15. doi: 10.1007/s00261-020-02643-y. Epub ahead of print. PMID: 32671439.
6. Drapek LC, Kerlan RK Jr, Acquisto S. Guidelines for biliary stents and drains. *Chin Clin Oncol.* 2020 Feb;9(1):9. doi: 10.21037/cco.2020.02.01. PMID: 32146819.
7. Meseeha M, Attia M. Biliary Stenting. 2020 Aug 16. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan--*. PMID: 29493927.
8. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg.* 1988 Dec;75(12):1166-8. doi: 10.1002/bjs.1800751207. PMID: 2466520.
9. Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, Rokkjaer M, Matzen P. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. *Gut.* 1989 Aug;30(8):1132-5. doi: 10.1136/gut.30.8.1132. PMID: 2475392; PMCID: PMC1434171.

10. Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonça EQ, Kondo A, Luz GO, Furuya Júnior CK, Artifon EL. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec 21;21(47):13374-85. doi: 10.3748/wjg.v21.i47.13374. PMID: 26715823; PMCID: PMC4679772.
11. Ogura T, Takenaka M, Shiomi H, Nishioka N, Ueno S, Miyano A, Kamiyama R, Higuchi K. Single-session multiple stent deployment using moving cell stent without dilating initial stent mesh to treat malignant hilar biliary obstruction (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Feb;27(2):84-89. doi: 10.1002/jhbp.688. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31628892.
12. Xia MX, Cai XB, Pan YL, Wu J, Gao DJ, Ye X, Wang TT, Hu B. Optimal stent placement strategy for malignant hilar biliary obstruction: a large multicenter parallel study. *Gastrointest Endosc.* 2020 May;91(5):1117-1128.e9. doi: 10.1016/j.gie.2019.12.023. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31881205.
13. Ahmed O, Lee JH. Modern gastrointestinal endoscopic techniques for biliary tract cancers. *Chin Clin Oncol.* 2020 Feb;9(1):3. doi: 10.21037/cco.2019.09.04. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31735049.
14. Sugiura R, Kuwatani M, Kato S, Kawakubo K, Kamachi H, Taketomi A, Noji T, Okamura K, Hirano S, Sakamoto N. Risk factors for dysfunction of preoperative endoscopic biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Nov;27(11):851-859. doi: 10.1002/jhbp.778. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32506844.
15. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou JS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, Vanbiervliet G, Costamagna G, Devière J, García-Cano J, Gyökeres T, Hassan C, Prat F, Siersema PD, van Hooft JE. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017. *Endoscopy* 2018; 50: 910–930.
16. Naitoh I, Inoue T, Hayashi K. Which is better for unresectable malignant hilar biliary obstruction: Side-by-side versus stent-in-stent?. *Gastrointestinal Intervention* 2018;7:78-84. <https://doi.org/10.18528/gii180014>.
17. Ogura T, Takenaka M, Shiomi H, Nishioka N, Ueno S, Miyano A, Kamiyama R, Higuchi K. Single-session multiple stent deployment using moving cell stent without dilating initial stent mesh to treat malignant hilar biliary obstruction (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Feb;27(2):84-89. doi: 10.1002/jhbp.688. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31628892.
18. Ashat M, Arora S, Klair JS, Childs CA, Murali AR, Johlin FC. Bilateral vs unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade hilar biliary strictures: A systemic

- review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 14;25(34):5210-5219. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5210. PMID: 31558868; PMCID: PMC6747295.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine* 6(7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
 20. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
 21. RevMan: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
 22. Law R, Baron TH. Bilateral metal stents for hilar biliary obstruction using a 6Fr delivery system: outcomes following bilateral and side-by-side stent deployment. *Dig Dis Sci.* 2013 Sep;58(9):2667-72. doi: 10.1007/s10620-013-2671-4. Epub 2013 Apr 27. PMID: 23625287.
 23. Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Side-by-side versus stent-in-stent deployment in bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Dis Sci.* 2012 Dec;57(12):3279-85. doi: 10.1007/s10620-012-2270-9. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22732832.
 24. Kim KM, Lee KH, Chung YH, Shin JU, Lee JK, Lee KT, Shim SG. A comparison of bilateral stenting methods for malignant hilar biliary obstruction. *Hepatogastroenterology.* 2012 Mar-Apr;59(114):341-6. doi: 10.5754/hge11533. PMID: 22353496.
 25. Lee TH, Moon JH, Choi JH, Lee SH, Lee YN, Paik WH, Jang DK, Cho BW, Yang JK, Hwangbo Y, Park SH. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc.* 2019 Aug;90(2):222-230. doi: 10.1016/j.gie.2019.03.011. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30905729.
 26. Zayac A, Almhanna K. Hepatobiliary cancers and immunotherapy: where are we now and where are we heading? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan 5;5:8. doi: 10.21037/tgh.2019.09.07. PMID: 32190776; PMCID: PMC7061229.
 27. He X, Zhu Y, Wang Y, Hao Y, Hong J. Advances in stent therapy for malignant biliary obstruction. *Abdom Radiol (NY).* 2020 May 26. doi: 10.1007/s00261-020-02593-5. Epub ahead of print. PMID: 32451676.
 28. Inoue T, Ishii N, Kobayashi Y, Kitano R, Sakamoto K, Ohashi T, Nakade Y, Sumida Y, Ito K, Nakao H, Yoneda M. Simultaneous Versus Sequential Side-by-Side Bilateral Metal

- Stent Placement for Malignant Hilar Biliary Obstructions. *Dig Dis Sci.* 2017 Sep;62(9):2542-2549. doi: 10.1007/s10620-017-4691-y. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766242.
29. Kogure H, Isayama H, Nakai Y, Tsujino T, Ito Y, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, Hirano K, Sasahira N, Tada M, Omata M, Koike K. Newly designed large cell Niti-S stent for malignant hilar biliary obstruction: a pilot study. *Surg Endosc.* 2011 Feb;25(2):463-7. doi: 10.1007/s00464-010-1194-8. Epub 2010 Jul 3. PMID: 20602139.
30. Inoue T, Okumura F, Naitoh I, Fukusada S, Kachi K, Ozeki T, Anbe K, Iwasaki H, Mizushima T, Kobayashi Y, Ishii N, Ito K, Kondo H, Hayashi K, Yoneda M, Sano H. Feasibility of the placement of a novel 6-mm diameter threaded fully covered self-expandable metal stent for malignant hilar biliary obstructions (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016 Aug;84(2):352-7. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.1501. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27060713.
31. Yoshida, T., Hara, K., Imaoka, H., Hijioka, S., Mizuno, N., Ishihara, M., Tanaka, T., Tajika, M., Niwa, Y., and Yamao, K. (2016) Benefits of side-by-side deployment of 6-mm covered self-expandable metal stents for hilar malignant biliary obstructions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 23: 548– 555. doi: 10.1002/jhbp.372.
32. Inoue T, Naitoh I, Okumura F, Ozeki T, Anbe K, Iwasaki H, Nishie H, Mizushima T, Sano H, Nakazawa T, Yoneda M, Joh T. Reintervention for stent occlusion after bilateral self-expandable metallic stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc.* 2016 Nov;28(7):731-737. doi: 10.1111/den.12657. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27088888.

Anexos

Metodologia do grupo MHBO:

Protocolo e registro

Este estudo foi realizado segundo os guidelines do PRISMA e registrado no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) com o código: CRD42020191262.

Critérios de elegibilidade

Para a realização desta metanálise, consideramos como critério de inclusão Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos retrospectivos, em texto completo ou resumo com dados, que comparavam as duas técnicas de drenagem bilateral: Stent-in-Stent ou Side-by-Side, via endoscópica, em pacientes com obstrução biliar maligna hilar inoperável, devido neoplasia irrissecável. Não houve restrição quanto ao ano de publicação ou idioma, sendo considerado apenas textos completos em qualquer idioma.

Estratégia de busca, seleção dos estudos e coleta de dados

As pesquisas eletrônicas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline (PUBMED), Central Cochrane Library, EMBASE e LILACS. A busca está atual, sem restrição de período.

Busca

Empregamos a seguinte estratégia de busca no Medline: *((Neoplasia OR Neoplasias OR Neoplasm OR Neoplasms OR Tumors OR Tumor OR Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies) AND (Biliary Tract OR Biliary Tree OR Biliary System OR Bile Duct OR Bile Ducts)) OR (Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Neoplasm OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancers)) AND ((Prostheses and Implants) OR Prosthetic OR Implants OR Implant OR Prostheses OR Prosthesis OR Endoprosthesis OR Endoprostheses OR Stent OR Stents OR Stent-in-stent OR side-by-side).*

Nas outras bases de dados, utilizamos estratégias simplificadas derivadas da exposta acima.

Análise de dados

Utilizamos o software RevMan 5 (Review Manager versão 5.3.5— Cochrane Collaboration Copyright© 2014) para a metanálise e cálculo da diferença absoluta de risco.

Incluímos variáveis dicotômicas, empregando a diferença de risco com o teste de Mantel-Haenzel e variáveis contínuas, empregando o teste de variância inversa. Estatisticamente, consideramos o intervalo de confiança de 95% (IC) e $p < 0,05$. Os resultados foram expostos em forma de forest plot.

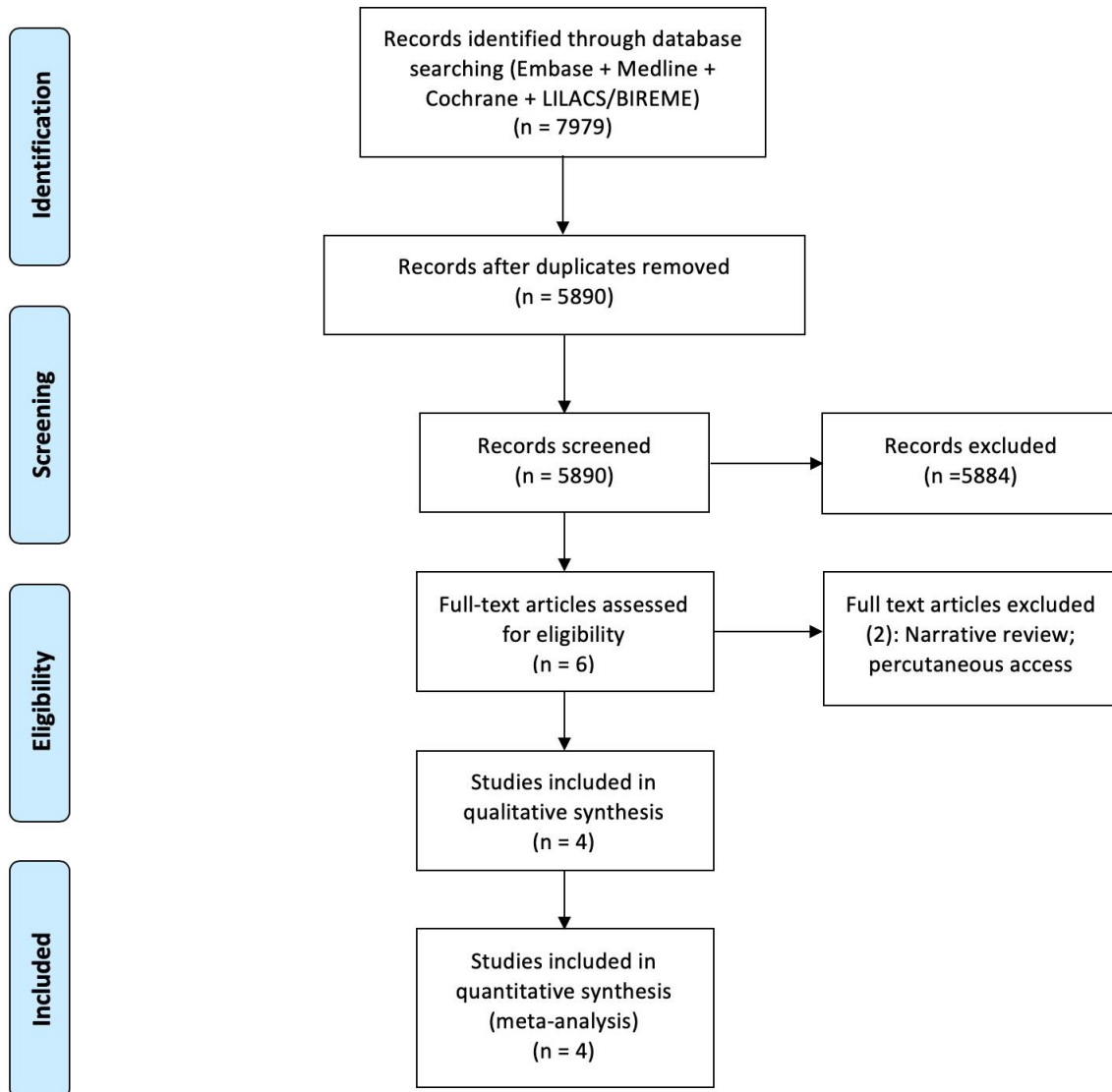
A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste de Higgins (I^2), foi utilizado efeito fixo nos casos em que o I^2 foi menor que 50% e efeito randômico quando I^2 foi maior que 50%.

Qualidade da metodologia e risco de vieses dos estudos

O risco de viés dos estudos individualmente foi avaliado por meio da ferramenta da Cochrane.

A qualidade da evidência (nível de certeza) de cada desfecho foi realizada segundo as recomendações do GRADE, pelo software GRADEpro.

Figura 2 – Flow chart prisma



FOREST PLOT

Figura 3. Sucesso técnico

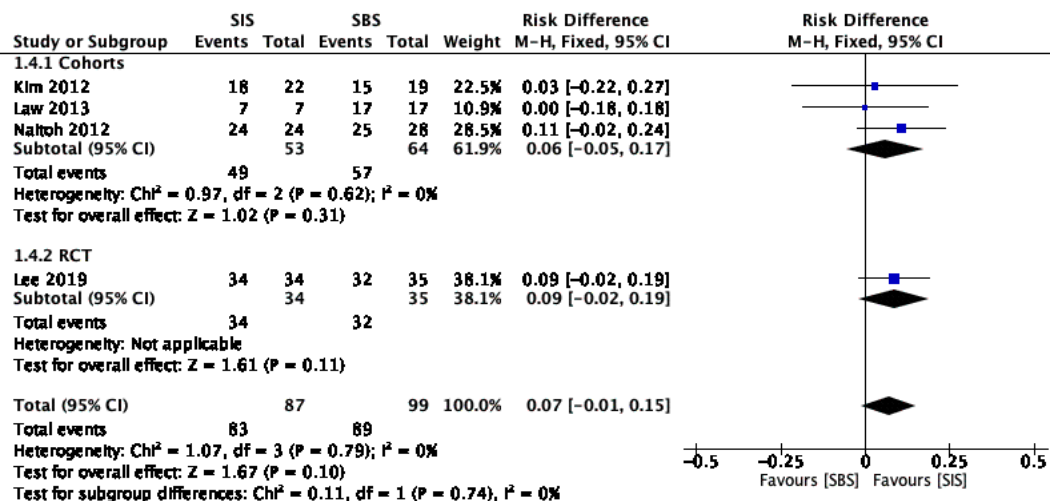


Figura 4. Sucesso clínico

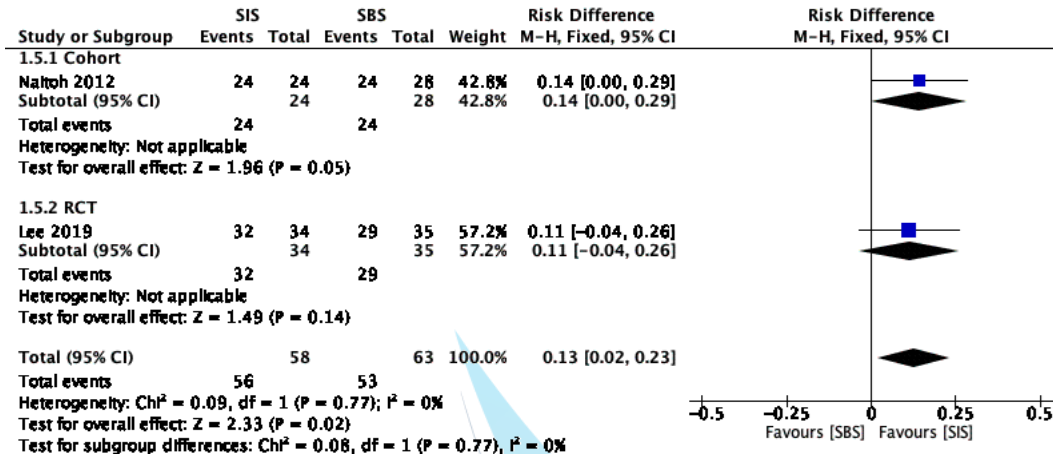
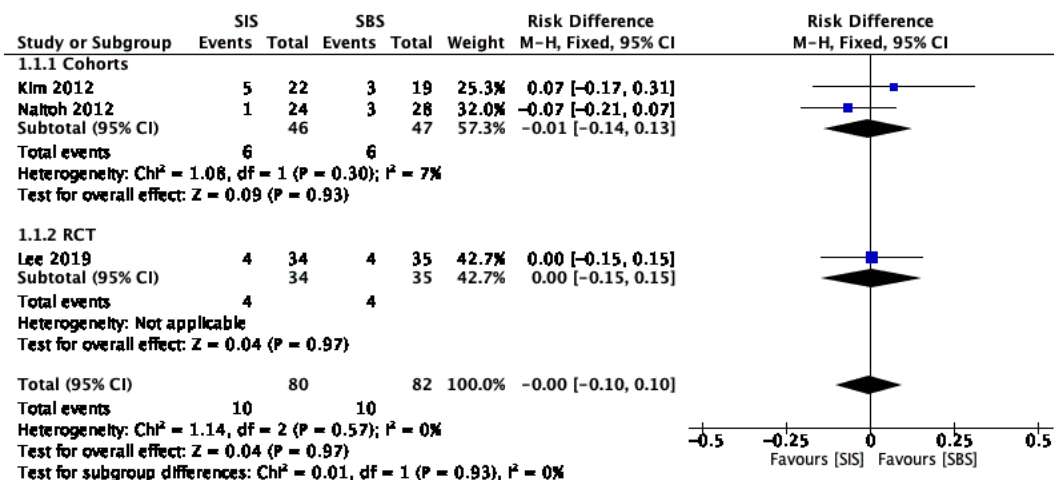


Figura 5. Eventos adversos precoces



Forest plot of studies reporting Rate of Early adverse events using a fixed-effect model. CI, confidence interval; SIS, Stent-in-Stent; SBS, Side-by-Side

Figura 6. Eventos adversos tardios

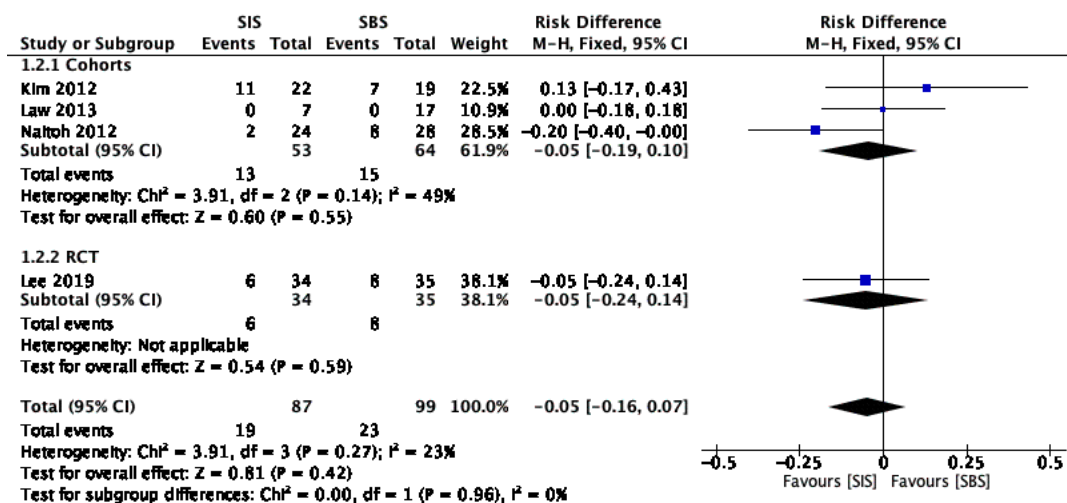


Figura 7. Tempo de patência do stent

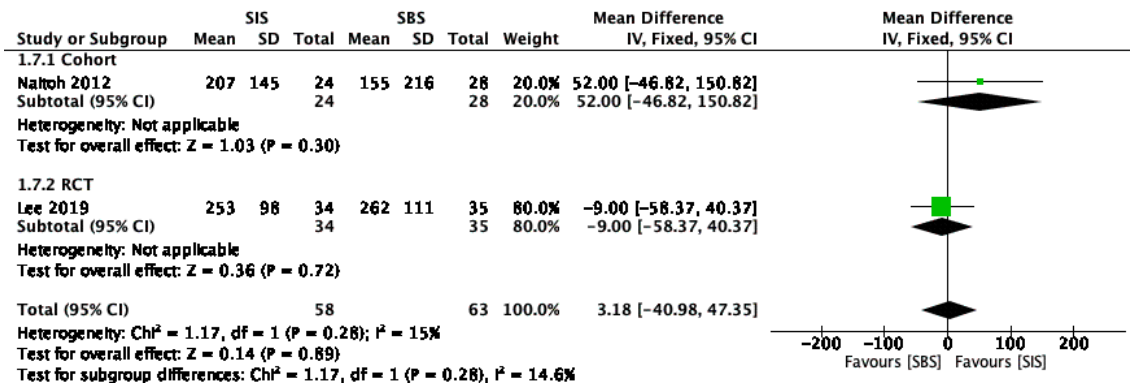


Figura 8. Reintervenção

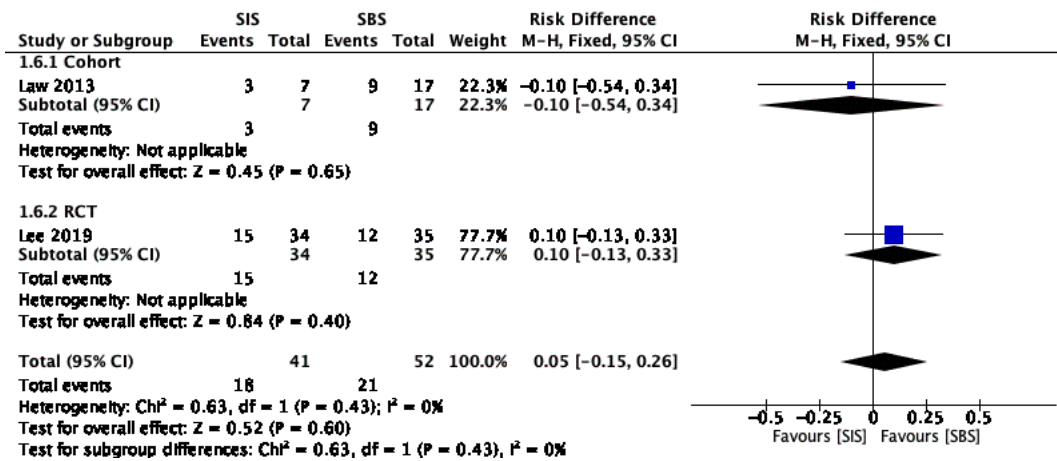


Figura 9. Mortalidade

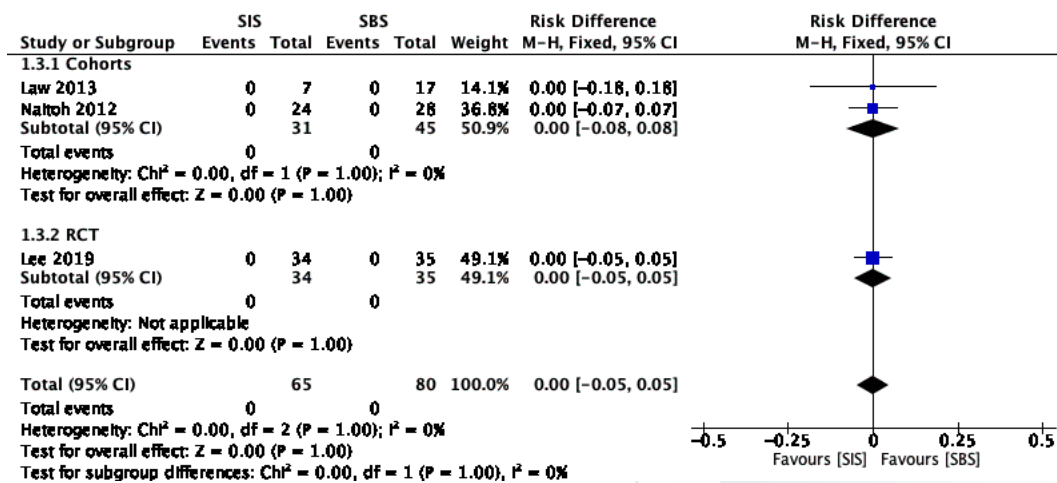


Tabela 1 – Risco de viesés

ROBINS-I RISK OF BIAS ASSESSMENT

<u>Study</u>	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
<u>Naitoh 2012</u>								
<u>Kim 2012</u>								
<u>Law 2013</u>								

Domains:

- D1: Bias due to confounding.
- D2: Bias due to selection of participants.
- D3: Bias in classification of interventions.
- D4: Bias due to deviations from intended interventions.
- D5: Bias due to missing data.
- D6: Bias in measurement of outcomes.
- D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement:

- Critical
- Serious
- Moderate
- Low
- No information. ?

ROB 2 RISK OF BIAS ASSESSMENT

<u>Study</u>	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
<u>Lee 2019</u>						

Domains:

- D1: Bias due to randomization process
- D2: Bias due to deviations from intended interventions
- D3: Bias due to missing outcome data
- D4: Bias due to measurement of the outcome
- D5: Bias due to selection of the reported result

Judgement:

- High risk
- Some concerns
- Low risk