



TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DE ECTASIA VASCULAR ANTRAL GÁSTRICA (GAVE)

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: Bruno Salomão Hirsch, Igor Braga Ribeiro, Mateus Pereira Funari, Vitor Massaro Takamatsu, Fabio Catache Mancini, Guilherme Henrique Peixoto de Oliveira e Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.





Resumo

A Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE) é uma condição que frequentemente carrega alta morbidade e impacto financeiro. Os pacientes com GAVE normalmente apresentam hemorragia gastrointestinal oculta ou explícita e muitas vezes se tornam dependentes de transfusões sanguíneas. A coagulação com plasma de argônio (CPA) tornou-se o tratamento endoscópico mais comumente usado para GAVE no mundo, apesar de consideráveis taxas de recorrência. A ligadura elástica endoscópica (LEE) surgiu como uma terapia alternativa. Nosso objetivo é, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, avaliar a melhor opção para o tratamento de GAVE.

Foi realizada uma busca abrangente da literatura (MEDLINE, Central Cochrane, Embase, LILACS/BVS e busca cinzenta), seguida pela realização de revisão sistemática e metanálise segundo as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) utilizando o sistema PICO. A estratégia de busca identificou 5.485 estudos, dos quais 4 foram incluídos e metanalisados.

LEE e CPA são ambos procedimentos eficazes e seguros para o tratamento endoscópico do GAVE. No entanto, a LEE é superior em termos de taxas de erradicação endoscópica, recorrência de sangramento e requisitos transfusionais.

Palavras-chave: Ectasia vascular antral gástrica; GAVE; Endoscopia gastrointestinal; 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

A Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE) é uma condição caracterizada por lesões vasculares geralmente localizadas no antro, tipicamente levando a sangramento oculto ou evidente. É responsável por até 4% de todas as hemorragias digestivas altas não-varicosas e pode estar presente em 6-14% dos pacientes com cirrose^(1,2). Os pacientes comumente apresentam anemia crônica por deficiência de ferro e até 62% dos pacientes podem se tornar dependentes de transfusão⁽³⁾.





Embora a patogênese exata ainda não esteja clara, acredita-se que ondas de contração gástrica anormais induzem prolapso da mucosa antral com obstrução intermitente dos vasos sanguíneos, resultando em dilatação dos vasos sanguíneos com hiperplasia fibromuscular. Mediadores vasoativos e angiogênicos, como prostaglandina E2, peptídeo intestinal vasoativo, 5-hidroxitriptamina e gastrina, também podem estar envolvidos na patogênese^(4,5). Cirrose, distúrbios do tecido conjuntivo, doença renal em estágio terminal e transplante de medula óssea são distúrbios associados ao desenvolvimento de GAVE. O diagnóstico geralmente é estabelecido com esofagogastroduodenoscopia (EGD), no entanto, casos incertos requerem avaliação histológica^(6,7). Endoscopicamente, pode se apresentar com três padrões diferentes: listras que irradiam para o piloro (classicamente chamado de "estômago em melancia", mais comum em pacientes não-cirróticos), lesões puntiformes difusas (mais comuns em pacientes cirróticos) e um tipo nodular^(6,9). As características histológicas do GAVE incluem capilares mucosos tortuosos e dilatados, frequentemente ocluídos por trombos, e veias submucosas dilatadas, rodeadas por fibrohialinose e hiperplasia fibromuscular. O principal diagnóstico diferencial é a gastropatia hipertensiva portal.

Com relação às opções de tratamento, as terapias farmacológicas, como betabloqueadores, octreotide, talidomida ou ácido tranexâmico, proporcionam poucos benefícios^(4,10–12). A antrectomia tem maior morbidade e mortalidade. O shunt intra-hepático transjugular portossistêmico (TIPS) também não é uma terapia eficaz⁽¹³⁾. Portanto, o principal tratamento de GAVE é a terapia endoscópica.

A coagulação com plasma de argônio (CPA) é uma técnica sem contato que fornece corrente monopolar de alta frequência através do gás argônio ionizado, resultando em coagulação do tecido com profundidade de lesão limitada e menor risco de complicações (14,15). A ligadura elástica endoscópica (LEE), primeiramente descrita como um tratamento para varizes esofágicas, foi introduzida posteriormente como um tratamento para GAVE. Ela consiste na estrangulação mecânica das lesões através da colocação de múltiplas bandas elásticas, resultando em trombose, necrose e subsequente fibrose da mucosa e submucosa (16,17). O cateter *heater probe*, Nd-YAG laser, escleroterapia e crioterapia foram amplamente substituídas devido a complicações, menores taxas de sucesso e/ou problemas de disponibilidade. Mais recentemente, a ablação por radiofrequência (ARF) e a CPA híbrida (*hybrid-APC*) surgiram como terapias alternativas (20).

Apesar das consideráveis taxas de recorrência, a CPA continua sendo o tratamento endoscópico mais utilizado para GAVE, embora a LEE apresente resultados promissores. Nosso objetivo é, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, avaliar a melhor opção para o tratamento de GAVE.





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*) e utilizando o sistema PICO. Apenas ensaios clínicos randomizados comparando terapias endoscópicas para GAVE foram incluídos. 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*).

Os dados foram metanalisados utilizando o Software Revman 5.4, expondo os resultados em forma de Forest plot.

Resultados

A estratégia de busca identificou 5.485 artigos. Após a remoção das duplicatas, 1.478 artigos foram selecionados. Entre eles, 11 eram elegíveis para revisão de texto completo. Cinco estudos observacionais, uma revisão e um estudo com dados duplicados foram excluídos. Quatro^(21–24) ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão, totalizando 204 pacientes, comparando LEE com CPA (102 pacientes em cada grupo) na figura complementar 1. As características de base da população e os resultados de estudos individuais são relatados na tabela 1. Todos os estudos incluídos tiveram um período de acompanhamento de 6 meses.

Risco de viés e qualidade dos estudos

O risco geral de viés é relatado na tabela complementar 1. Consideramos que o risco geral de viés não é grave. A qualidade dos estudos incluídos foi considerada adequada (tabela complementar 2).

Erradicação endoscópica

Análise de 116 pacientes de 3 estudos^(21,23,24). A LEE apresentou uma taxa de erradicação endoscópica maior em comparação com a CPA (RD: 0,29, 95% CI [0,14, 0,44], p = 0,0001, I2 = 0%) na figura complementar 2. A análise GRADE revelou alta certeza de evidência.

Recorrência de sangramento

Análise de 116 pacientes de 3 estudos^(21,23,24). A LEE apresentou menor recorrência de sangramento em relação ao grupo CPA (RD: 0,29, 95% CI [0,15, 0,44], p < 0,0001, I2 = 0%) na figura complementar 3. A análise GRADE revelou alta certeza de evidência.





Necessidade de transfusão

Análise de 168 pacientes de 3 estudos $^{(21-23)}$. O grupo tratado com LEE necessitou de menos transfusões (MD: 1,49, IC 95% [0,28, 2,71], p = 0,02, I2 = 96%) na figura complementar 4. A análise GRADE revelou uma certeza muito baixa de evidência.

Número de sessões

Análise de 204 pacientes de 4 estudos $^{(21-24)}$. O número de sessões necessárias para a erradicação das lesões foi maior no grupo da CPA (MD: 1,38, 95% CI [0,35, 2,42], p = 0,009, I2 = 94%) na figura complementar 5. A análise GRADE revelou uma certeza muito baixa de evidência.

	Abdelhal	im (2014)	Elhenda	wy (2015)	Ghobria	al (2018)	Al-Wahab (2019)		
	LEE CPA		LEE	СРА	LEE	СРА	LEE	СРА	
Nº de pessoas	20	20	44	44	20	20	18	18	
Média de idade (anos)	55.65	57.17	51.41	53.09	9.65	7.8	65	60	
Sangramento (oculto/evidente)	20%/ 80%	45%/ 55%	NI	NI	0%/ 100%	0%/ 100%	17%/ 83%	23%/ 77%	
Gênero (masc./fem.)	9/11	10/10	19/25	15/29	13/7	11/9	11/7	15/3	
Parâmetros da CPA	-	60 W 2L/min	-	60 W 2L/min	-	40 W 1L/min	-	50 W 2L/min	
Número de bandas	Até18 bandas	-	Até 12 bandas	-	Até 6 bandas	-	NI	-	
Nº de sessões ne- cessárias	2.25 ± 0.64	5.5 ± 3.76	2.93 ± 0.846	3.48 ± 0.902	1.85 ± 0.18	4.15 ± 1.22	2.25 ± 0.38	2.5 ± 0.57	
Tempo de procedi- mento (minutos)	NI	NI	NI	NI	9.4 ± 1.21	15.37 ± 1.56	NI	NI	
Recorrência de sangramento	1/20	7/20	NI	NI	1/20	7/20	3/18	8/18	
Erradicação endos- cópica	19/20	12/20	NI	NI	19/20	12/20	13/18	10/18	
Nível de Hb após tratamento	9.68 ±1.31	8.92 ± 2.12	10.31 ± 1.01	9.85 ± 0.906	9.2 ± 0.84	9.02 ± 1.32	8.8 ±1	8.7±0.9	
Nº médio de hospi- talizações	0.05 ± 0.22	0.5 ± 0.95	NI	NI	0.67 ± 0.15	0.95 ± 0.18	NI	NI	
Transfusões (nº de unidades)	0.15 ± 0.67	2.00 ± 2.97	2.5 ± 0.70	4.6 ±0.89	0.44 ± 0.1	1.0 ± 0.67	NI	NI	
Nº de pacientes transfundidos	NI	NI	2 (4.5%)	5 (11.4%)	NI	NI	3 (17%)	7 (39%)	
Eventos adversos (nº de pacientes)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	6/44 (13%)	9/44 (20%)	14/20 (70%)	2/20 (10%)	6/18 (33%)	0/18 (0%)	

Tabela 1. Características de base da população e resultados de estudos individuais





Número médio de internações

Análise de 80 pacientes de $\frac{2}{2}$ estudos $\frac{(21,23)}{2}$. O grupo tratado com LEE necessitou menos internações do que os pacientes do grupo CPA (MD: 0,29, 95% CI [0,19, 0,39], p < 0,00001, I2 = 0%) na figura complementar 6. A análise GRADE revelou uma qualidade de evidência moderada.

Eventos adversos

Análise de 204 pacientes de 4 estudos $^{(21-24)}$. Não houve diferença entre as duas técnicas (RD: -0,20, 95% CI [-0,48, 0,07], p = 0,15, I2 = 91%) na figura complementar 7. A análise GRADE revelou uma certeza muito baixa de evidência.

Discussão

Esta metanálise demonstrou que a LEE apresenta taxas mais altas de erradicação endoscópica, menor recorrência de sangramento e uma redução nas exigências transfusionais. Estes resultados podem ser explicados porque a LEE atua em camadas mais profundas da parede gástrica, levando à trombose e isquemia da mucosa e submucosa, que são posteriormente substituídas por tecido fibroso na figura 1. Consequentemente, o fluxo sanguíneo nos vasos que alimentam a ectasia vascular é interrompido e o GAVE é erradicado. A CPA, por outro lado, tende a agir somente sobre a mucosa. Como GAVE é caracterizado pela dilatação dos vasos da mucosa e submucosa com trombose focal e hiperplasia fibromuscular, é compreensível que a ação mais profunda da LEE promova menos recorrência destas lesões.

Quanto ao número de hospitalizações, incluímos na metanálise os dados de 2 estudos relatando uma redução significativa no número médio de hospitalizações por paciente no grupo da LEE. Quanto à segurança, apenas alguns eventos adversos foram relatados, tais como febre, dor epigástrica, distensão abdominal, sangramento leve e vômitos, não havendo diferença entre os métodos. Nenhum evento adverso grave foi observado, provando a segurança de ambos os métodos de acordo com as recomendações da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Quality Task Force⁽²⁵⁾. Um dos estudos incluídos⁽²⁴⁾ relatou o desenvolvimento de pólipos hiperplásicos em alguns pacientes submetidos à LEE. Entretanto, esta é uma complicação incomum que já foi relatada com CPA e ARF^(26,27).

Apesar da eficiência de ambas as técnicas para tratar GAVE, a LEE ainda apresenta mais vantagens. Ela está mais amplamente disponível, consome menos tempo e, como requer menos sessões endoscópicas, provavelmente está associada a custos reduzidos. Entretanto, em algumas situações, ambas as técnicas podem ser realizadas de forma complementar, especialmente em áreas fibróticas relacionadas à ligadura anterior, que são difíceis de realizar sucção e colocação de banda elástica.





Estes resultados são consistentes em pacientes com doença hepática crônica, que representam grande parte dos casos de GAVE encontrados na prática. Entretanto, outras condições associadas ao GAVE, tais como distúrbios do tecido conjuntivo, doença renal em estágio final e transplante de medula óssea não foram avaliadas neste estudo. Como a patogênese não é totalmente compreendida, não é possível afirmar que nossos resultados possam ser extrapolados para outras doenças. Entretanto, há 2 estudos retrospectivos^(28,29), incluindo pacientes com GAVE sem cirrose, também relatando a superioridade da LEE sobre o CPA.

Neste estudo, analisamos as duas principais opções endoscópicas (LEE e CPA) para o tratamento do GAVE. Existem técnicas emergentes promissoras, como a radiofrequência, que não foram avaliadas em estudos randomizados e, portanto, não incluídas em nosso estudo. Mais estudos são necessários para comparar estas técnicas com CPA e LEE. O tratamento de GAVE também é limitado devido à compreensão incompleta de sua patogênese. Portanto, é possível que o maior entendimento da fisiopatologia possa levar a um melhor tratamento desta condição.

Nosso estudo tem algumas limitações. Todos os estudos incluídos foram realizados no mesmo país (Egito), que tem uma das mais altas taxas de mortalidade por cirrose do mundo⁽³⁰⁾. No entanto, os resultados foram consistentes com estudos observacionais anteriores que também foram realizados em outros países^(28,29,31). Nem todos os resultados foram avaliados em todos os ensaios. Uma heterogeneidade significativa foi identificada entre os estudos, o que pode ser explicado pelas seguintes razões: a gravidade da doença hepática varia entre os estudos, e diferentes configurações de CPA juntamente com um número variável de faixas endoscópicas aplicadas em cada sessão. Estes fatores acima mencionados podem ter influenciado os resultados. Um dos estudos incluídos foi realizado em crianças com doença hepática⁽²³⁾. Entretanto, os resultados foram consistentes com os outros estudos, provavelmente devido à mesma fisiopatologia em pacientes com doença hepática crônica. Com relação às exigências transfusionais, nenhum dos estudos informou o corte para indicar transfusões de sangue. No entanto, todos os estudos individuais relataram consistentemente menos transfusões em pacientes tratados com LEE.

Em resumo, realizamos uma extensa avaliação crítica sistemática e profunda do melhor nível de evidência sobre este assunto. Os dados disponíveis nos permitem recomendar a LEE como a primeira opção para o tratamento de GAVE em pacientes com cirrose.





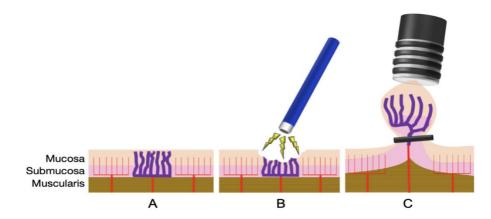


Figura 1. A: mucosa com GAVE. B: tratamento com CPA. C: tratamento com LEE.

Recomendação

A ligadura elástica endoscópica (LEE) e a coagulação com plasma de argônio (CPA) são procedimentos eficazes e seguros para o tratamento endoscópico do GAVE. LEE é superior à CPA em termos de taxas de erradicação endoscópica, recorrência de sangramento e necessidade transfusional. Em algumas situações, ambas as técnicas podem ser realizadas de forma complementar. Ambas as intervenções apresentaram eventos adversos similares.

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





Referências

- 1. Dulai, G. S., Jensen, D. M., Kovacs, T. O. G., Gralnek, I. M. & Jutabha, R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* **36**, 68–72 (2004).
- 2. Sebastian, S., McLoughlin, R., Qasim, A., O'Morain, C. A. & Buckley, M. J. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach): long-term results. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **36**, 212–217 (2004).
- 3. Gretz, J. E. & Achem, S. R. The watermelon stomach: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 890–895 (1998).
- Fuccio, L., Mussetto, A., Laterza, L., Eusebi, L. H. & Bazzoli, F. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. World J. Gastrointest. Endosc. 5, 6–13 (2013).
- 5. Burak, K. W., Lee, S. S. & Beck, P. L. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* **49**, 866–872 (2001).
- 6. Ripoll, C. & Garcia-Tsao, G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* **14**, 281–295 (2010).
- 7. Hsu, W.-H. *et al.* Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach). *Ther. Adv. Gastroenterol.* **11**, 1756283X17747471 (2018).
- 8. Ito, M., Uchida, Y., Kamano, S., Kawabata, H. & Nishioka, M. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest. Endosc.* **53**, 764–770 (2001).
- 9. Thomas, A., Koch, D., Marsteller, W., Lewin, D. & Reuben, A. An Analysis of the Clinical, Laboratory, and Histological Features of Striped, Punctate, and Nodular Gastric Antral Vascular Ectasia. *Dig. Dis. Sci.* **63**, 966–973 (2018).
- Swanson, E., Mahgoub, A., MacDonald, R. & Shaukat, A. Medical and endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 12, 571–582 (2014).
- 11. ASGE technology committee *et al.* Devices for endoscopic hemostasis of nonvariceal GI bleeding (with videos). *VideoGIE Off. Video J. Am. Soc. Gastrointest. Endosc.* **4**, 285–299 (2019).
- 12. Selinger, C. P. & Ang, Y. S. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* **77**, 131–137 (2008).
- 13. Kamath, P. S. *et al.* Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **118**, 905–911 (2000).
- 14. Boltin, D., Gingold-Belfer, R., Lichtenstein, L., Levi, Z. & Niv, Y. Long-term treatment outcome of patients with gastric vascular ectasia treated with argon plasma coagulation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **26**, 588–593 (2014).





- 15. Chaves, D. M., Sakai, P., Oliveira, C. V., Cheng, S. & Ishioka, S. Watermelon stomach: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. *Arq. Gastroenterol.* **43**, 191–195 (2006).
- 16. Zepeda-Gómez, S. *et al.* Gastric antral vascular ectasia: a prospective study of treatment with endoscopic band ligation. *Endoscopy* **47**, 538–540 (2015).
- 17. Eccles, J., Falk, V., Montano-Loza, A. J. & Zepeda-Gómez, S. Long-term follow-up in patients with gastric antral vascular ectasia (GAVE) after treatment with endoscopic band ligation (EBL). *Endosc. Int. Open* **7**, E1624–E1629 (2019).
- 18. Gross, S. A., Al-Haddad, M., Gill, K. R. S., Schore, A. N. & Wallace, M. B. Endoscopic mucosal ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia with the HALO90 system: a pilot study. *Gastrointest. Endosc.* **67**, 324–327 (2008).
- 19. Dray, X. et al. Radiofrequency ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia. *Endoscopy* **46**, 963–969 (2014).
- 20. Hernández Mondragón, O., Lopez Valenzuela, L., Blancas Valencia, J., Espinosa Saavedra, D. & Blanco Velasco, G. SAFETY AND EFFICACY OF HYBRID-APC FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY GAVE. in s-0038-1637393 (2018). doi:10.1055/s-0038-1637393.
- 21. Abdelhalim, H. *et al.* Endoscopic Band Ligation Versus Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis. *Endoscopic Band Ligation Versus Argon Plasma Coagulation for the Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia in Egyptian Patients with Liver Cirrhosis 357–61 (2014).*
- 22. Elhendawy, M. *et al.* Randomized controlled study of endoscopic band ligation and argon plasma coagulation in the treatment of gastric antral and fundal vascular ectasia. *United Eur. Gastroenterol. J.* **4**, 423–428 (2016).
- 23. Ghobrial, C., Rabea, M., Mohsen, N. & Eskander, A. Gastric antral vascular ectasia in portal hypertensive children: Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation. *J. Pediatr. Surg.* **54**, 1691–1695 (2019).
- 24. Al-Wahab, N. A. A., Amer, K. A. & Ibrahim, A. Y. Comparison Between Argon Plasma Coagulation And Endoscopic Band Ligation InTreatment Of Gastric Antral Vascular Ectasia In Egyptian Cirrhotic Patients. Comparison Between Argon Plasma Coagulation And Endoscopic Band Ligation InTreatment Of Gastric Antral Vascular Ectasia In Egyptian Cirrhotic Patients 176–84 (2019).
- 25. Cotton, P. B. *et al.* A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest. Endosc.* **71**, 446–454 (2010).
- 26. Farooq, F. T., Wong, R. C. K., Yang, P. & Post, A. B. Gastric outlet obstruction as a complication of argon plasma coagulation for watermelon stomach. *Gastrointest. Endosc.* **65**, 1090–1092 (2007).
- 27. Izquierdo, S. *et al.* Polyp as a complication of argon plasma coagulation in watermelon stomach. *Endoscopy* **37**, 921 (2005).





- 28. Wells, C. D. *et al.* Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest. Endosc.* **68**, 231–236 (2008).
- 29. Keohane, J., Berro, W., Harewood, G. C., Murray, F. E. & Patchett, S. E. Band ligation of gastric antral vascular ectasia is a safe and effective endoscopic treatment. *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* **25**, 392–396 (2013).
- 30. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 245–266 (2020).
- 31. Sato, T., Yamazaki, K. & Akaike, J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* **24**, 237–242 (2012).





Anexos

Metodologia

Protocolo e Registro

Este estudo foi realizado em conformidade com as Diretrizes de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) e foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de arquivo CRD42020191896. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Critérios de elegibilidade

Selecionamos todos os estudos com os seguintes critérios de inclusão:

- a) Desenho do estudo: apenas ensaios clínicos randomizados;
- b) População: pacientes com ectasia vascular gástrica antral, independentemente da idade:
- c) Tipo de intervenção: coagulação do plasma de argônio e ligadura elástica endoscópica;
- d) Resultados: erradicação endoscópica, recorrência de sangramento, necessidade de transfusão de sangue, número de sessões necessárias, número de internações e eventos adversos.

Busca e seleção de estudos

Realizamos uma pesquisa em bancos de dados eletrônicos (MEDLINE, Embase, Cochrane, LILACS) e literatura cinzenta, desde seu início até outubro de 2020. Somente foram incluídos ensaios controlados randomizados comparando CPA e LEE para o tratamento de GAVE. Não foram estabelecidas restrições para a data de publicação ou idioma. A estratégia de pesquisa no MEDLINE foi: gastric antral vascular ectasia OR antral vascular ectasias OR antral vascular ectasia, OR watermelon stomach OR watermelon stomachs. Nos demais bancos de dados, a busca foi realizada com o termo "gastric antral vascular ectasia". Dois





investigadores independentes conduziram a triagem para elegibilidade. Quaisquer discordâncias foram resolvidas através de consulta a um terceiro revisor.

Processo de coleta de dados

Foram extraídos os seguintes dados: nome e ano do estudo, número de pacientes, idade, sexo, tipo de sangramento (oculto ou explícito); configurações de plasma de argônio, número de bandas, classificação de Child-Pugh, número de sessões, tempo de procedimento, recorrência de sangramento, erradicação endoscópica, nível de hemoglobina após a intervenção, número de hospitalizações, requisitos de transfusão e eventos adversos. Quando os dados dos artigos publicados eram insuficientes, os autores correspondentes foram consultados por e-mail para maiores esclarecimentos.

Risco de viés e qualidade dos estudos

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane Risk-of-Bias para Ensaios Aleatórios (RoB2). Analisamos o risco de vieses para cada resultado de cada estudo incluído. A qualidade da evidência foi avaliada usando os critérios de Avaliação de Recomendações, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) com o software GRADEpro Guideline Development Tool.

Síntese de dados e análise estatística

A média da amostra foi estimada, quando necessário, a partir de sua mediana e intervalo. As análises estatísticas foram conduzidas usando o software RevMan Versão 5.4. O teste Mantel-Haenszel foi usado para variáveis categóricas, e a variância inversa foi usada para variáveis contínuas. A heterogeneidade foi avaliada usando o teste de Higgins (I2). Valores de I2 superiores a 50% foram considerados heterogeneidade substancial. Utilizamos o efeito fixo quando I2< 50%. Se I2> 50%, realizamos uma análise de sensibilidade através de um gráfico de funil para identificar possíveis *outliers*. Se a amostra se tornou homogênea após a exclusão dos *outliers*, os estudos foram permanentemente excluídos (considerados como verdadeiros *outliers*), e o modelo fixo foi utilizado. Quando não houveram *outliers* ou a heterogeneidade permaneceu elevada após a exclusão dos mesmos, utilizamos o efeito aleatório para reduzir o impacto da heterogeneidade no resultado final. As medidas de resultado foram descritas





como diferença média ou diferença de risco, com seus correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC). A análise da intenção de tratamento foi realizada em todos os estudos.

Figura complementar 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o PRISMA

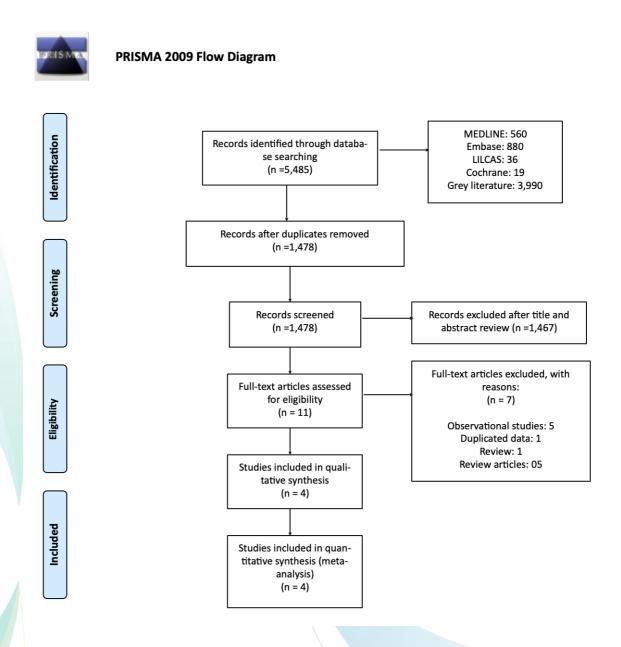






Figura complementar 2. Erradicação endoscópica

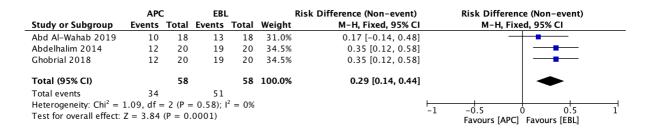


Figura complementar 3. Recorrência de sangramento

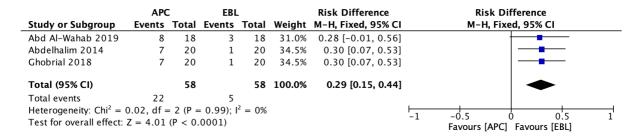


Figura complementar 4. Necessidade de transfusão

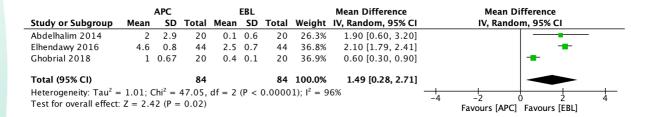


Figura complementar 5. Número de sessões

APC				EBL			Mean Difference	Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Abd Al-Wahab 2019	2.5	0.57	18	2.25	0.38	18	28.2%	0.25 [-0.07, 0.57]	 -
Abdelhalim 2014	5.5	3.7	20	2.2	0.6	20	16.7%	3.30 [1.66, 4.94]	
Elhendawy 2016	3.4	0.9	44	2.9	0.8	44	28.0%	0.50 [0.14, 0.86]	
Ghobrial 2018	4.1	1.2	20	1.8	0.1	20	27.0%	2.30 [1.77, 2.83]	-
Total (95% CI)			102			102	100.0%	1.38 [0.35, 2.42]	-
Heterogeneity: Tau2 =	0.96; C	$hi^2 = 5$	3.84, 0	df = 3 (P < 0.	00001)	$I^2 = 949$	6	-
Test for overall effect:	Z = 2.6	3 (P =	0.009)						Favours [APC] Favours [EBL]





Figura complementar 6. Número médio de internações

		APC			EBL			Mean Difference	Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
Abd Al-Wahab 2019	2.5	0.57	18	2.25	0.38	18	28.2%	0.25 [-0.07, 0.57]	 -
Abdelhalim 2014	5.5	3.7	20	2.2	0.6	20	16.7%	3.30 [1.66, 4.94]	
Elhendawy 2016	3.4	0.9	44	2.9	0.8	44	28.0%	0.50 [0.14, 0.86]	-
Ghobrial 2018	4.1	1.2	20	1.8	0.1	20	27.0%	2.30 [1.77, 2.83]	-
Total (95% CI)			102			102	100.0%	1.38 [0.35, 2.42]	-
Heterogeneity: Tau ² = Test for overall effect:			-		P < 0.	00001)	$I^2 = 949$	-	-4 -2 0 2 4 Favours [APC] Favours [EBL]

Figura complementar 7. Eventos adversos

	APO	APC EBL				Risk Difference	Risk Difference					
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI					
Abd Al-Wahab 2019	0	18	6	18	23.7%	-0.33 [-0.56, -0.11]						
Abdelhalim 2014	0	20	0	20	27.3%	0.00 [-0.09, 0.09]	- 					
Elhendawy 2016	9	44	6	44	25.8%	0.07 [-0.09, 0.22]	 					
Ghobrial 2018	2	20	14	20	23.2%	-0.60 [-0.84, -0.36]						
Total (95% CI)		102		102	100.0%	-0.20 [-0.48, 0.07]						
Total events	11		26									
Heterogeneity: $Tau^2 =$	0.07; Ch	$i^2 = 33$.34, df =	3 (P <	0.00001	1); $I^2 = 91\%$						
Test for overall effect:	Z = 1.43	(P = 0.	.15)				Favours [APC] Favours [EBL]					





Tabela complementar 1. Risco de vieses de acordo com a ferramenta RoB-2

	Study	Elhendawy	Ghobrial	Abdelhalim	Abd Al- Wahab
	1.1 Was the allocation sequence random?	Υ	Υ	Υ	Υ
DOMAIN 1	1.2 Allocation sequence concealed?	Y	Y	PY	Υ
RANDOMIZATION PROCESS	1.3 Baseline imbalances suggest a problem with the randomization process?	N	N	N	N
PROCESS	Risk of bias judgement	LOW	LOW	LOW	LOW
	2.1. Participants aware of their assigned intervention?	PY	PY	PY	PY
DOMAIN 2 DEVIATIONS	2.2. Carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention?	Y	Υ	Y	Y
FROM INTENDED INTERVENTIONS	2.3. Were there deviations that arose because of the trial context?	N	N	N	N
	2.6 Appropriate analysis to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	PY	PY	PY
	Risk-of-bias judgement	LOW	LOW	LOW	LOW
DOMAIN 3 MISSING OUTCOME DATA	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, randomized participants?	PY	Y	PY	PY
	Risk-of-bias judgement	LOW	LOW	LOW	LOW
	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	N	N	N
DOMAIN 4	4.2 Measurement or ascertainment of outcome differ between groups?	N	N	N	N
MEASUREMENT OF THE OUTCOME	4.3 Outcome assessors aware of the intervention received by participants?	Y	Y	Y	Y
	4.4 Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	PN	PN	PN
	Risk-of-bias judgement	LOW	LOW	LOW	LOW
	5.1 Trial analysed in accordance with a pre-specified analysis plan?	PY	PY	PY	PY
DOMAIN 5 SELECTION OF	5.2 Is the result selected from multiple eligible outcome measurements?	PN	PN	PN	PN
THE REPORTED RESULT	5.3 Is the result selected from multiple eligible analyses of the data?	PN	PN	PN	PN
	Risk-of-bias judgement	LOW	LOW	LOW	LOW
OVERALL RISK OF BIAS		LOW	LOW	LOW	LOW

Risk of Bias (RoB-2).

Y: yes; PY: probably yes; N: no; PY: probably no.





Tabela complementar 2. Qualidade da evidência segundo o GRADE

			Certainty a	ssessment			Nº of	patients	Effe	ct		
№ of studi es	Study design	Risk of bias	Inconsis- tency	Indirect- ness	Impreci- sion	Other considera- tions	EBL	APC	Relative (95% CI)	Abso- lute (95% Cl)	Certainty	Importance
Number	r of session	s										
4	rando- mised trials	not serious	very serious ^a	not serious	not serious	publication bias strongly suspec- ted ^b	102	102	-	MD 1.38 higher (0.35 higher to 2.42 higher)	⊕○○ ○ VERY LOW	
Mean n	umber of ho	spitalizations	s									
2	rando- mised trials	not serious	not serious	serious °	not serious	none	40	40	-	MD 0.29 higher (0.19 higher to 0.39 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Recurre	nce of blee	ding										
3	rando- mised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	22/58 (37.9%)	5/58 (8.6%)	RR 4.40 (1.80 to 10.77)	293 more per 1.000 (from 69 more to 842 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Endosc	opic eradica	ation						•				
3	rando- mised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	34/58 (58.6%)	51/58 (87.9%)	RR 3.43 (1.61 to 7.30)	1.000 more per 1.000 (from 536 more to 1.000 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Blood to	ransfusion (units)						-				
3	rando- mised trials	not serious	very serious ^a	not serious	not serious	publication bias strongly suspec- ted ^b	84	84	-	MD 1.49 higher (0.28 higher to 2.71 higher)	⊕○○ ○ VERY LOW	
Adverse	events											
4	rando- mised trials	not serious	very serious ^a	not serious	serious ^d	publication bias strongly suspec- ted ^b	11/102 (10.8%)	26/102 (25.5%)	RR 0.31 (0.04 to 2.38)	176 fewer per 1.000 (from 245 fewer to 352 more)	⊕○○ ○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- a. High levels of heterogeneity b. Presence of outliers c. Surrogate endpoint d. Wide confidence interval range