

Multicenter randomized trial of endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones: MARVELOUS trial

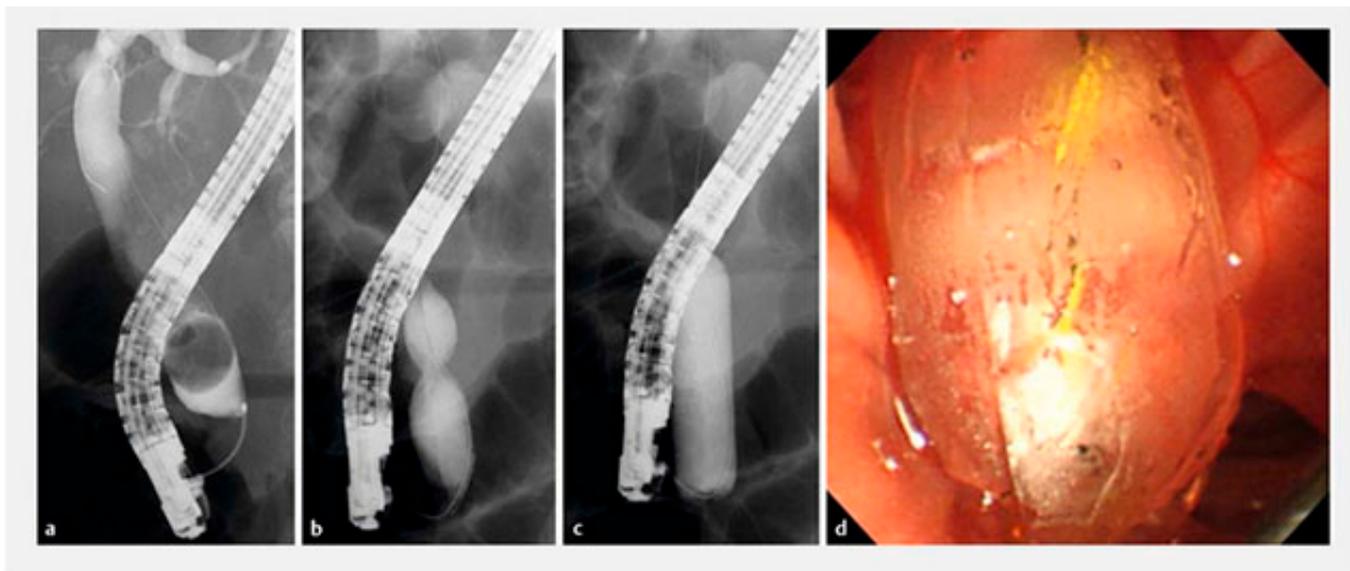
Recentemente, foi publicado na *Endoscopy* por Korugue e colaboradores o resultado de um estudo japonês multicêntrico, controlado e randomizado, em que pacientes com cálculos biliares grandes foram alocados em dois grupos: dilatação balonada da papila com balão dilatador grande (DBP) sem esfínterectomia ou somente esfínterectomia isolada.

O estudo foi realizado em 19 centros japoneses. Todos os pacientes com idade de 60 anos ou mais que foram encaminhados para CPRE por cálculos grandes do ducto biliar comum (maior ou igual a 10 mm) foram colocados no estudo. Para permitir o uso da dilatação balonada da papila, o tamanho do colédoco distal precisava ser maior ou igual a 12 mm e não apresentar sem estenose distal.

PROCEDIMENTOS:

* Dilatação sem papilotomia: após a canulação biliar, dilatação com balão grande tipo CRE (Boston) foi realizada. O tamanho máximo da dilatação foi determinado de acordo com o tamanho dos cálculos, mas não excedia o diâmetro do colédoco distal. O balão era desinsuflado imediatamente após a perda da cintura. Pacientes sem dilatação ou com estenose do colédoco distal eram relocados para o grupo da papilotomia.

* Papilotomia sem dilatação: após a canulação, a papilotomia foi feita, podendo ser completa (até a prega duodenal) ou média (cerca de 2/3 da completa).



► **Fig. 1** Images of endoscopic papillary large balloon dilation. **a–c** Cholangiographic images showing: **a** a large bile duct stone; **b** a large balloon being slowly dilated under endoscopic and fluoroscopic guidance; **c** the fully dilated balloon with its waist having disappeared. **d** Endoscopic view of large balloon dilation.

CÁLCULOS DOS RESULTADOS:

A análise do estudo foi planejada inicialmente em duas etapas. Na primeira etapa, foram avaliados os resultados a curto prazo, como a eficácia da remoção do cálculo. Na segunda etapa, resultados a longo prazo, como eventos biliares tardios (os pacientes serão seguidos por 5 anos). Nesse estudo, eles relatam a análise de curto prazo, da primeira etapa.

O resultado primário foi a taxa de remoção completa do cálculo em uma única sessão. Os resultados secundários foram a taxa geral de remoção completa do cálculo, uso de litotripsia, tempo de procedimento, eventos adversos iniciais e custos do procedimento.

RESULTADOS:

Pacientes

Um total de 181 pacientes foram inscritos entre fevereiro de 2013 a janeiro 2015, sendo 91 randomizados para o grupo dilatação balonada da papila (DBP) e 90 para o grupo da papilotomia isolada (PI). Após exclusão de 10 pacientes, 171 foram colocados na análise (86 no grupo dilatação e 85 no grupo papilotomia).

Eficácia em remover o cálculo

A taxa de remoção completa do cálculo em uma única sessão foi significativamente maior no grupo da dilatação: 90,7% (78/86) vs. 78,8% (67/85) da papilotomia.

Embora o grupo da dilatação tenha tido taxa alta de cálculos maiores que 15 mm, o uso da litotripsia não

foi frequente 30,2% (26/86) vs. 48,2% (41/85) da papilotomia.

A taxa de remoção completa usando somente um único acessório não foi alta em grupo algum: < 5% com basket e cerca de 30% com balão extrator.

O tempo e o custo do procedimento foram semelhantes nos dois grupos.

A análise do subgrupo de 67 pacientes que tinham cálculos maiores que 15 mm mostrou que: remoção completa do cálculo em sessão única foi maior no grupo da DBP (85,4%) comparado ao grupo da papilotomia isolada (53,8%). Uma diferença absoluta na taxa de remoção completa do cálculo entre DBP e papilotomia foi mais proeminente naqueles com cálculos maiores que 15 mm: 31,6% comparado com 11,9%.

A necessidade de litotripsia nesse grupo com cálculos maiores de 15 mm também foi maior: 43,9% no grupo DBP e 69,2% no grupo papilotomia.

► **Table 2** Outcomes of endoscopic papillary large balloon dilation (EPLBD) and endoscopic sphincterotomy (EST) in the total cohort.

	EPLBD alone (n=86)	EST (n=85)	P value
Single-session stone removal, n (%)	78 (90.7%)	67 (78.8%)	0.04
Overall complete stone removal, n (%)	86 (100.0%)	81 (95.3%)	0.06
Sessions for complete stone removal, n (%)			
▪ 1	78 (90.7%)	67 (78.8%)	0.09
▪ 2	3 (3.5%)	11 (12.9%)	
▪ 3	2 (2.3%)	1 (1.2%)	
▪ 4	3 (3.5%)	2 (2.4%)	
Stone removal by basket alone, n (%)	3 (3.5%)	4 (4.7%)	0.72
Stone removal by balloon alone, n (%)	24 (27.9%)	27 (31.8%)	0.62
Use of lithotripsy, n (%)	26 (30.2%)	41 (48.2%)	0.02
▪ EML	26 (30.2%)	41 (48.2%)	
▪ ESWL	1 (1.2%)	1 (1.2%)	
Total procedure time, mean (SD), minutes	52.6 (58.4)	49.6 (39.7)	0.70
Time for stone clearance, mean (SD), minutes	42.3 (53.4)	42.7 (38.1)	0.96
Procedure cost, mean (SD), US\$	1442 (857)	1661 (942)	0.12

SD, standard deviation; EML, endoscopic mechanical lithotripsy; ESWL, extracorporeal shockwave lithotripsy; US\$, US dollar.

► **Table 3** Outcomes of endoscopic papillary large balloon dilation (EPLBD) and endoscopic sphincterotomy (EST) in those patients who had stones larger than 15 mm.

	EPLBD alone (n=41)	EST (n=26)	P value
Single-session stone removal, n (%)	35 (85.4%)	14 (53.8%)	0.01
Overall complete stone removal, n (%)	41 (100.0%)	24 (92.3%)	0.15
Sessions for complete stone removal, n (%)			
• 1	35 (85.4%)	14 (53.8%)	<0.01
• 2	2 (4.9%)	9 (34.6%)	
• 3	1 (2.4%)	0	
• 4	3 (7.3%)	1 (3.8%)	
Use of lithotripsy, n (%)	18 (43.9%)	18 (69.2%)	0.05
• EML	18 (43.9%)	18 (69.2%)	
• ESWL	1 (2.4%)	1 (3.8%)	
Total procedure time, mean (SD), minutes	66.1 (73.1)	62.9 (44.8)	0.83
Time for stone clearance, mean (SD), minutes	53.6 (68.3)	54.7 (41.4)	0.94

EML, endoscopic mechanical lithotripsy; ESWL, extracorporeal shockwave lithotripsy; SD, standard deviation.

Segurança

Os efeitos adversos precoces foram semelhantes: 9,3% DBP vs. 9,4% papilotomia. Pancreatite ocorreu em 4,7% no grupo DBP e 5,9% no grupo papilotomia, todas classificadas com leve. Não houve mortes dentro de 30 dias.

DISCUSSÃO

Muitos estudos comparativos prospectivos têm sido feitos para avaliação da DBP, com ou sem papilotomia. Não há diferença significativa na remoção completa do cálculo nos estudos, porém dois deles demonstraram uma maior taxa de remoção completa do cálculo em uma só sessão na DBP com papilotomia quando comparada à papilotomia isolada. Houve dois estudos comparando a DBP sem papilotomia com a papilotomia, mas esse estudo foi o primeiro a mostrar a superioridade da DBP sem papilotomia sobre a papilotomia isolada, com taxa de remoção completa em uma sessão única de 90,7 % (contra 78,8% no grupo da papilotomia, com p=0,04).

A DBP pode ser realizada com ou sem papilotomia prévia. Enquanto a papilotomia completa (até a prega transversal) foi relatada como sendo fator de risco para hemorragia após dilatação em um estudo multicêntrico, a segurança da DBP sem papilotomia gera preocupação, incluindo sobre o risco de pancreatite. Nos estudos controlados e randomizados prévios, a papilotomia prévia não teve efeito sobre a remoção completa do cálculo nem sobre os efeitos adversos. As vantagens da DBP sem papilotomia são a natureza simples do procedimento e seu custo. Em pacientes com divertículo periampular, com anatomia alterada cirurgicamente ou naqueles em uso de agentes antitrombóticos, a DBP sem papilotomia é o tratamento de primeira escolha para cálculos grandes.

Sobre as limitações do estudo: os endoscopistas não eram blindados para o tipo de procedimento, mas o

limite de tempo para cada procedimento foi de 1 hora; foi definido como cálculo grande quando maior ou igual a 10 mm, mas a vantagem do DBP sem papilotomia foi maior em cálculos > 15 mm. Além disso, foram selecionados somente pacientes > 60 anos por causa da ausência de dados nos resultados a longo prazo pós-DBP sem papilotomia, o que também limita a generalização do estudo. Uma análise dos resultados a longo prazo será conduzida sobre as alterações biliares após 5 anos. DBP sem papilotomia pode potencialmente preservar a função do esfíncter quando comparada com a esfínterectomia. A função do esfíncter preservada após comparada com a papilotomia.

Em resumo, dilatação balonada da papila com balão grande sem papilotomia alcançou uma taxa significativamente maior de remoção completa do cálculo em uma única sessão, sem aumentar os eventos adversos. Os resultados a longo prazo, como cálculos recorrentes do ducto biliar comum, devem ser avaliados no futuro.

Considerações:

- No Brasil, o grupo do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas (FMUSP) realizou uma metanálise envolvendo 9 estudos controlados randomizados e 1.230 pacientes com coledocolitíase (611 pacientes submetidos a papilotomia isolada e 619 submetidos papilotomia e dilatação com balão) em que não se observou diferença na taxa de remoção de cálculos como desfecho primário, no entanto a dilatação balonada da papila com papilotomia obteve menor necessidade de litotripsia mecânica. Não foram observadas, ainda, diferenças estatísticas nas taxas de eventos adversos (pancreatite, sangramento e perfuração).
- A *Endoscopy* publicou na última edição um editorial sobre esse trabalho, escrito pelo Prof. James Lau, denominado “Endoscopic papillary large balloon dilation: more questions than answers” em que ele interroga o que aprendemos com esse trabalho, citando:
 - Os pacientes devem ser selecionados cuidadosamente;
 - Os cálculos devem ser grandes (> 10 mm) para justificar a dilatação com balão grande e a porção distal do ducto também deve ser suficientemente dilatada para acomodar o balão;
 - O balão não deve ser inflado além do diâmetro máximo do colédoco distal;
 - Quando a papilotomia sabidamente será difícil como nos pacientes com gastrectomia a Billroth II ou com coagulopatia, a dilatação com balão grande é uma solução legítima a aceitável.

Referências:

1. Kogure Hirofume et al. [Multicenter randomized trial of endoscopic papillary large balloon dilation without sphincterotomy versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones: MARVELOUS trial](#). *Endoscopy* 2020; 52 (09): 736-744. DOI: 10.1055/a-1145-3377
2. Lau, J. Endoscopic papillary large balloon dilation: more questions than answers *Endoscopy* 2020; 52(09): 745 – 746 DOI: 10.1055/a-1189-3035
3. Moura, EGH; Sakai, P.; Bernardo, V.M. Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Volume Endoscopia Baseada em Evidências 2017.

