

I CONSENSO BRASILEIRO DE ECOENDOSCOPIA

Fauze Maluf-Filho, Carlos Marcelo Dotti, Alberto Farias Queiros**, Carlos Kupski *, Dalton Marques Chaves*, Everson Artifon*, Frank Nakao *, Giulio Fabio Rossini*, Gustavo Andrade de Paulo*, José Celso Ardengh *, José Edmilson Ferreira da Silva*, Lucio Rossini *, Luiz Felipe Pereira de Lima*, Marcelo Averbach*, Marcelo S. Cury*, Marco Aurélio D'Assunção, Marcus Clarêncio Silva*, Marcus Vinicius Ney *, Sérgio Spinosa **, Sérgio E. Matuguma **, Simone Guaraldi **, Vitor Arantes **, Vera Helena Mello **

* relator do consenso

Agradecimentos

Ao Dr. Thiago F. Souza pela ajuda prestada para a compilação das referências bibliográficas

Ao Prof. Dr. Desiderio Kiss pela participação nas votações dos temas de ecoendoscopia em doenças colorretais

Autor para Correspondência

Fauze Maluf-Filho

R. Olegário Mariano, 488

CEP 05616-090

São Paulo – SP

fauze.maluf@terra.com.br

Resumo

Introdução: Ainda que se reconheça a eficiência da ecoendoscopia para o diagnóstico e até mesmo para o tratamento de várias doenças do aparelho digestivo, a sua inclusão nos algoritmos de decisão clínica em gastroenterologia tem sofrido restrições. Este fato é comprovado indiretamente através da existência de vários estudos que se preocuparam em demonstrar o impacto do exame ecoendoscópico na mudança de condutas e na redução de custos. Outra evidência, esta direta e identificável em nosso meio, é a disponibilidade bastante limitada da ecoendoscopia no Brasil. Neste sentido, quisera-se identificar as situações clínicas em que o exame ecoendoscópico é eficiente, através de revisões sistemáticas, graduando-se o grau da evidência e a força da recomendação, realizadas pelo grupo envolvido com o método em nosso país, apresentadas e votadas na forma de consenso.

Material e Método: o grupo de médicos que realiza ecoendoscopia foi formado a partir de informações obtidas junto às Sociedades de Especialidades e aos fabricantes de equipamentos. A lista de tópicos e perguntas relevantes foi formulada por dois membros do consenso, discutida com e distribuída aos consensualistas cinco meses antes da reunião de consenso. Foi solicitado que se realizassem, na medida do possível, revisões sistemáticas e que as respostas fossem apresentadas para a votação com o grau de evidência e a força da recomendação. Nos dois dias da reunião de consenso, as respostas foram apresentadas, debatidas e votadas. Quando, no mínimo, 70% dos votantes concordaram com o texto da resposta, houve consenso. O relatório final foi submetido à apreciação de e aprovado por todos os consensualistas

Resultados: 79 questões foram debatidas na pré-reunião do consenso, resultando 85 questões que foram então distribuídas. Nos dois dias da reunião do consenso, 22 participantes debateram e votaram as 85 respostas. O

impacto causado pelo exame ecoendoscópico foi comprovado por evidências do nível 1, gerando recomendações grau A e consenso entre os participantes nas seguintes situações: diagnóstico diferencial da lesão subepitelial do tubo digestivo e do espessamento de pregas gástricas, estadiamento e identificação de lesão irressecável no câncer do esôfago, sinais indiretos de carcinomatose peritoneal no câncer gástrico avançado, estadiamento de linfoma gástrico tipo Malt e estadiamento do câncer de reto, diagnóstico da litíase da vesícula biliar e do colédoco, diagnóstico da pancreatite crônica, diagnóstico diferencial do nódulo sólido da pancreatite crônica, diagnóstico diferencial do cisto pancreático, resultados do tratamento endoscópico das varizes esofágicas, diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão não-pequenas células.

Conclusão: já há evidências do melhor nível na literatura médica justificando a utilização do exame ecoendoscópico em várias doenças do aparelho digestivo e, até mesmo, no câncer do pulmão.

Palavras-chave: reunião de consenso, revisão, ecoendoscopia, endossonografia

Summary

Background: In the last 20 years, several papers have focused on demonstrating the impact of endoscopic ultrasonography findings on the management of different clinical scenarios in digestive disease. This fact is an indirect evidence of the difficulty of popularization of the method. On other hand, the limited availability of endoscopic ultrasonography (EUS) in Brazil is a direct evidence of this limitation. This was the rationale for the organization of a consensus meeting on EUS. It was aimed to identify the best evidence that support the use of EUS in gastroenterology.

Materials and Methods: A panel of experts on EUS was selected based on the files of the Gastroenterology and Endoscopy Societies and on the registries of endoscope manufacturers. Two members of the meeting selected the relevant topics that were transformed into questions. The topics and the questions were debated among the experts five months before the consensus meeting. The experts were asked to perform systematic reviews in order to answer the questions so it could be possible to grade the answers based on the strength of the evidence. During the two days of the meeting the answers were presented, debated and voted. Consensus was reached when a minimum of 70% of the voters were in agreement. The final consensus report was submitted to the experts' evaluation and approval.

Results: 79 questions were debated by the experts at the pre-Consensus meeting. As the result of this debate 85 questions came out and were assigned to the members of the panel. During the Consensus meeting 22 experts debated and voted 85 answers. Consensus was reached for several clinical scenarios for which the impact of EUS findings were supported by level 1 evidences: differential diagnosis of subepithelial lesions and thickening of

gastric folds, staging and diagnosis of unresectable esophageal cancer, indirect signs of peritoneal involvement of gastric cancer, Malt gastric lymphoma and rectal cancer staging, diagnosis of common bile duct and gallbladder stones, diagnosis of chronic pancreatitis and differential diagnosis of a solid mass in chronic pancreatitis, differential diagnosis of the pancreatic cyst, prediction of the results of the endoscopic treatment of esophageal varices and diagnosis and staging of non-small cell lung cancer.

Conclusions: there are the highest levels of evidences which support the indication of EUS in several digestive diseases and even for non-small cell lung cancer.

Key-words: Consensus Development Conferences, review, echo-endoscopy, endosonography

I CONSENSO BRASILEIRO DE ECOENDOSCOPIA

Fauze Maluf-Filho, Carlos Marcelo Dotti, Alberto Farias Queiros**, Carlos Kupski *, Dalton Marques Chaves*, Everson Artifon*, Frank Nakao *, Giulio Fabio Rossini*, Gustavo Andrade de Paulo*, José Celso Ardengh *, José Edmilson Ferreira da Silva*, Lucio Rossini *, Luiz Felipe Pereira de Lima*, Marcelo Averbach*, Marcelo S. Cury*, Marco Aurélio D'Assunção, Marcus Clarêncio Silva*, Marcus Vinicius Ney *, Sérgio Spinosa **, Sérgio E. Matuguma **, Simone Guaraldi **, Vitor Arantes **, Vera Helena Mello **

* relator do consenso

Agradecimentos

Ao Dr. Thiago F. Souza pela ajuda prestada para a compilação das referências bibliográficas

Ao Prof. Dr. Desiderio Kiss pela participação nas votações dos temas de ecoendoscopia em doenças colorretais

Introdução

A ecoendoscopia (EE), também conhecida como endossonografia ou ultrassonografia endoscópica, foi introduzida em gastroenterologia no início da década de 80¹ e, em nosso meio, quase 10 anos mais tarde². Através do acoplamento de pequena sonda na extremidade distal do endoscópio, possibilita o estudo sonográfico da parede do tubo digestório e estruturas vizinhas sob frequências usualmente superiores àquelas empregadas pela ecografia convencional. Assim, sob 7,5 ou 12 MHz, observa-se a parede intestinal representada ecograficamente em cinco camadas. Identificam-se também outras estruturas vasculares, linfáticas e vísceras sólidas relacionadas às diferentes porções digestivas, desde que próximas ao transdutor.

Desde sua introdução, logo se comprovou a alta acurácia da EE para o estadiamento das neoplasias malignas do tubo digestivo, para a detecção de lesões pancreáticas, mesmo que pequenas, sólidas ou císticas, benignas ou malignas, apenas para mencionar alguns dos resultados obtidos com este método de imagem³.

Recentemente, a ecoendoscopia deixou de ser exclusivamente método de diagnóstico por imagem, pois, com o advento dos ecoendoscópios eletrônicos setoriais, tornou-se possível a punção-biópsia aspirativa com agulha fina, guiada em tempo real, de linfonodos, massas peridigestivas e, obviamente, da glândula pancreática. Este recurso, descrito por Vilman et al., em 1992, pode ser denominado PEPAF – punção ecoendoscópica do pâncreas com agulha fina. A sensibilidade e especificidade desta nova modalidade

diagnóstica têm variado de 64-90% a 85-100%^{4, 5, 6, 7, 8}, com índice de complicação inferior a 2%.⁹

A despeito da introdução do método em nosso meio há mais de 10 anos e do inequívoco impacto das informações colhidas através dele no manejo dos pacientes, a Ecoendoscopia continua restrita a poucos e grandes centros no Brasil. A relativa fragilidade dos equipamentos, seu alto custo, a longa curva de aprendizado, a escassez de centros de treinamento em nosso país explicam, em parte, este fato. Por outro lado, tão importante é a resistência que as fontes pagadoras demonstram para o ressarcimento dos custos gerados pelo procedimento, reforçando o ciclo vicioso “poucos examinadores - falta de massa crítica – pouca oportunidade de treinamento - remuneração incerta – disponibilidade limitada – poucos exames indicados”.

Deve-se considerar a ecoendoscopia método de imagem de inserção já bastante explorada nos algoritmos diagnósticos e terapêuticos em gastroenterologia. Neste sentido, é surpreendente que não se tenham publicado consensos ou diretrizes sobre a aplicação ou os aspectos técnicos do método.

O relatório ora apresentado é a síntese do pensamento do grupo que faz, publica e ensina ecoendoscopia no Brasil. Este texto tem o firme propósito de auxiliar na difusão do método em nosso meio, através das informações nele contidas e que se direcionam a quem solicita ecoendoscopia, a quem a faz, a quem a remunera e a quem deseja aprendê-la.

Método

O processo do desenvolvimento do Consenso seguiu padrões usualmente aceitos para tal e está apresentado na Figura 1.^{10, 11}

Fig 1. Organograma do I Consenso Brasileiro de Ecoendoscopia

- 1.Determinação da Necessidade do Consenso
- 2.Seleção do Grupo do Consenso
- 3.Determinação dos Pontos Relevantes
- 4.Pesquisa sobre os Pontos a serem discutidos
- 5.Iniciar o Processo do Consenso 12 semanas antes
- 6.A Conferência do Consenso
- 7.Submeter o relatório final aos votantes

A necessidade de reunião de consenso em EE já foi justificada na Introdução deste artigo.

Para se reunir o grupo do Consenso, foram contatadas a Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED), os centros universitários e as empresas que comercializam os equipamentos e os acessórios de EE, a fim de se localizar os profissionais que atuam nesta área.

Dois membros organizadores do Consenso (FMF, MD) geraram a lista de tópicos considerados relevantes para a discussão dada sua importância

clínica, possibilidade de serem esclarecidos através do conhecimento atualmente disponível e aplicabilidade. Estes tópicos, transformados em questões, foram apresentados ao grupo do Consenso, em reunião ocorrida durante o Seminário de Endoscopia Digestiva (novembro de 2005, Vitória – ES), cinco meses antes da Conferência definitiva. As 79 questões foram debatidas pelo grupo do Consenso, resultando em 85 questões reformuladas, que foram distribuídas entre os presentes. Foi solicitado aos participantes que respondessem às perguntas baseando-se em revisões sistemáticas e que classificassem o grau da evidência encontrada na literatura, adotando-se o Sistema de Oxford que está apresentado nas Tabelas 1 a 3 (http://www.cebm.net/download/Oxford_EBM_Levels_5.rtf). Nos cinco meses que se seguiram, as respostas a tais questões circularam eletronicamente entre os membros do Grupo e um dos organizadores (FMF), a fim de esclarecimento de dúvidas, especialmente classificação do nível da evidência.

Em abril de 2006, ocorreu a Reunião do I Consenso Brasileiro de Ecoendoscopia, em Curitiba, com o apoio da SOBED- Brasil (Presidente Cleber Vargas) e SOBED Capítulo do Paraná (Presidente Júlio César Lobo). Durante os dias 7 e 8 de abril, as 85 respostas foram apresentadas pelos relatores, juntamente com o grau de evidência, seguindo-se discussões, modificações e votação pelos 22 participantes. Quando se obteve 15 ou mais votos ($\geq 70\%$) a favor da afirmação discutida pelo Grupo, esta foi acatada como “consenso”. O contrário ocorreu se menos de 15 votos foram obtidos. Eventuais ressalvas foram incluídas caso a caso.

As duas companhias que patrocinaram a Reunião de Ecoendoscopia não tiveram influência sobre os resultados do evento ou sobre este relatório. Os organizadores e relatores da Reunião do I Consenso Brasileiro de Ecoendoscopia não têm potenciais conflitos de interesses que pudessem alterar os resultados do encontro.

Um dos organizadores (FMF) redigiu este relatório e enviou eletronicamente para todos os relatores do encontro que aprovaram-no para publicação.

Tabela 1. Classificação do nível da evidência para estudos de ecoendoscopia diagnóstica.

Nível da Evidência	Tipo do estudo
1	Revisão sistemática de estudos prospectivos de coortes; estudo prospectivo de coorte com seguimento 1-5 anos; Sensibilidade ou Especificidade > 90%
2	Coortes exploratórias comparadas com “padrão-ouro”
3	Estudo “não-consecutivo”, Estudo sem comparação com “padrão-ouro”
4	Estudo caso-controle, sem padrão-ouro adequado
5	Opinião de Especialistas – Revisão Não-Sistemática

Tabela 2. Classificação do nível da evidência para estudos de ecoendoscopia terapêutica.

Nível da Evidência	Tipo do estudo
1	Revisão sistemática de estudos controlados, randomizados; estudos randomizados com intervalo de

	confiança estreito; estudo “tudo ou nada”
2	Estudo randomizado de má qualidade (intervalo de confiança largo); revisão sistemática de estudo de coortes
3	Revisão sistemática de estudo caso-controle, estudo caso-controle
4	Série de casos
5	Opinião de Especialistas – Revisão Não-Sistemática

Tabela 3. Grau de recomendação segundo nível de evidência.

Grau de Recomendação	Nível da Evidência
A	Estudos nível 1
B	Estudos níveis 2 e 3
C	Estudo nível 4
D	Estudo nível 5

Sedação para Ecoendoscopia

Recomendação: O exame de ecoendoscopia deve ser feito com sedação, de preferência através da administração de propofol, pois, em comparação com a associação de midazolam com meperidina, os pacientes retomam as atividades habituais e a ingesta alimentar mais precocemente. **Recomendação:** A - votação 100%; Evidência nível 1.

Nota: No Brasil, por orientação do Conselho Federal de Medicina, há necessidade de outro profissional médico para realização da sedação profunda.

Dois ensaios clínicos com alocação aleatória abordaram o tema da sedação para ecoendoscopia. No primeiro deles, 78 pacientes submetidos a exames de ecoendoscopia bílio-pancreática foram divididos em dois grupos. Um deles foi submetido à sedação com propofol e o outro à associação de midazolam com meperidina, ambas feitas pelo gastroenterologista, sem auxílio do anestesista. Os níveis de satisfação com a sedação foram semelhantes nos dois grupos. Contudo, no grupo “propofol”, os pacientes puderam retomar as atividades habituais e a ingestão alimentar mais precocemente.¹²

No outro estudo, 111 pacientes submetidos à ecoendoscopia de esôfago e estômago foram divididos em dois grupos. Um deles recebeu sedação consciente através da administração de midazolam endovenoso, enquanto o outro grupo recebeu injeção de placebo. O grupo “midazolam” teve melhor tolerabilidade e aceitação de um novo exame.¹³

Ecoendoscopia para Investigação de Lesão Subepitelial

Recomendação: *A ecoendoscopia tem acurácia próxima a 100% no diagnóstico diferencial entre lesão subepitelial e compressão extrínseca de esôfago, estômago e duodeno. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.*

Três estudos que avaliaram a acurácia da ecoendoscopia no diagnóstico diferencial entre lesão subepitelial e compressão extrínseca do trato digestivo superior se destacam pela casuística expressiva e pela comparação dos

achados ecoendoscópicos com outros métodos de imagem, avaliação intra-operatória, biópsias e seguimento clínico. Avaliando respectivamente 50, 150 e 160 lesões elevadas, os autores observaram acurácia da ecoendoscopia de 100, 92 e 96% na diferenciação de lesões parietais das compressões extrínsecas.^{14, 15, 16}

Recomendação:

O desconhecimento da história natural do tumor estromal (GIST) gastroduodenal prejudica o planejamento diagnóstico e terapêutico destas lesões. Em pacientes assintomáticos, portadores de lesões subepiteliais esofágicas, gástricas, duodenais, maiores de 20mm, hipoecóicas ou com sinais ecoendoscópicos sugestivos de malignidade (focos hiperecoicos maiores que 5mm, áreas císticas maiores 5mm, borda externa irregular), sugere-se a indicação de amostragem tecidual, que, na maior parte das vezes, é factível por biópsia ecoguiada. A enucleação endoscópica de lesões com as característica acima citadas e localizadas na mucosa profunda ou submucosa é conduta aceitável. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

A recomendação acima se refere à questão se as lesões supepiteliais devem ser biopsiadas, frente ao potencial, ainda que pequeno, de malignidade. Buscaram-se estudos que analisaram características ecoendoscópicas das lesões que indicariam malignidade. Há estudos de corte transversal, em que os critérios para a indicação de ressecção cirúrgica já foram firmados, correlacionando-se então, retrospectivamente, o diagnóstico anatomopatológico com os achados ecográficos. Nestes estudos, o tamanho superior a 3cm, margens irregulares e padrão ecográfico heterogêneo implicam, individualmente, em chance de malignidade da ordem de 30%.¹⁷

Raros estudos tentaram realizar acompanhamento ecoendoscópico de lesões subepiteliais do trato digestivo alto. ¹⁸ Em geral, nota-se que a taxa de aderência dos pacientes a estes acompanhamentos é baixa, ficando em cerca de 50% e que, em período inferior a 2 anos, lesões de até 20mm são estáveis, raramente apresentando aumento significativo do tamanho ou alteração do padrão ecográfico.

Recomendação:

Lesões subepiteliais com aspecto endoscópico típico de pâncreas ectópico, não demandam ecoendoscopia para avaliação adicional. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

Embora não existam estudos específicos a este respeito, os relatores, baseados em sua experiência pessoal, sugeriram inserir esta recomendação, que visa à redução de morbidade e custos relacionados a exames desnecessários.

Recomendação:

Procedimentos endoscópicos invasivos, tais como macrobiópsias, punções e “polipectomias” devem ser evitados para lesões subepiteliais, sem avaliação ecoendoscópica prévia. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

Embora não existam estudos específicos a este respeito, os relatores, baseados em sua experiência pessoal, sugeriram inserir esta recomendação, que visa à redução de morbidade relacionada a estes procedimentos.

Recomendação:

Não há dados suficientes na literatura para se indicar um modelo ideal de agulha para punção de lesões subepiteliais. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

Em estudo comparativo com apenas 11 pacientes portadores de lesões subepiteliais, foram comparadas a punção-biópsia ecoguiada com a agulha convencional de 22G e com a agulha de “trucut” 19G. Segundo os autores, esta última obteve fragmentos que permitiram o diagnóstico histopatológico definitivo em 88% dos casos, versus 29% dos casos para a agulha 22G (P<0,05).¹⁹ Outros autores compararam a enucleação endoscópica com a biópsia com pinça “jumbo” para lesões subepiteliais localizadas até a 3ª. camada hiperecótica (submucosa) e para casos de pregas gástricas espessadas. Embora o sucesso em obter fragmentos adequados tenha sido significativamente maior para a enucleação endoscópica (89 versus 42%), a primeira levou a complicações em 20% (9/45) dos pacientes.²⁰

Como se pôde observar, são estudos com pequenas casuísticas ou que envolvem subgrupo específico de lesões, o que impeliu os relatores do Consenso a emitir a recomendação acima.

Ecoendoscopia para o Estadiamento do Câncer Esofágico

Recomendação:

A acurácia da ecoendoscopia com punção ecoguiada para estadiamento do câncer esofágico é superior a 85 e 75% para o estadiamento da

profundidade de invasão na parede (T) e da situação dos linfonodos (N), respectivamente. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.

É farta a literatura que trata da acurácia da ecoendoscopia no estadiamento do câncer esofágico. Através do uso das palavras-chave *endoscopic ultrasound, endosonography, esophageal cancer, impact, accuracy*, foram identificadas 248 referências, dentre elas duas revisões, uma não sistemática e outra sistemática agrupando 14 e 27 estudos respectivamente.²¹
²² Há também o estudo da acurácia do estadiamento ecoendoscópico T de lesões superficiais do esôfago, feito com sonda de 20MHz e que atinge o resultado esperado de 80%, chegando a 91% para lesões restritas à mucosa.
²³

Recomendação:

O exame ecoendoscópico com punção ecoguiada identifica pacientes com doença irresssecável, previamente classificados como ressecáveis pelo estadiamento com estudo tomográfico. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1

Destaca-se estudo que envolveu 125 pacientes portadores de câncer de esôfago, candidatos ao tratamento cirúrgico, submetidos ao estadiamento com tomografia, ecoendoscopia e ecoendoscopia com punção ecoguiada. Esta última alterou a conduta em quase 40% dos casos, especialmente por demonstrar doença mais avançada do que o que fora apontado pelo estudo tomográfico.²⁴ Outros estudos mais antigos e com casuísticas menores,

chegaram à mesma conclusão, porém com impactos diferentes, menor (10%) e maior (60%).^{25, 26}

Recomendação:

O impacto da EE na conduta depende do protocolo de tratamento empregado pela equipe multidisciplinar, mormente aplicação de neodjuvância e mucosectomia endoscópica **Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.**

Em quatro estudos de simulação de conduta (“outcome research”), o impacto das informações fornecidas pela ecoendoscopia na conduta, variou de 6 a 48%. A análise desta variabilidade revela que sua causa reside especialmente no protocolo de tratamento empregado pelo médico assistente do caso.^{18, 27, 28, 29, 30}

Recomendação:

A estenose afeta negativamente a acurácia do estadiamento ecoendoscópico do câncer esofágico **Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.**

Recomendação:

Recomenda-se discutir com cirurgião e oncologista o benefício da dilatação da estenose maligna. As informações oferecidas pela ecoendoscopia nesta situação tem o potencial de alterar a conduta em até 20% dos casos. A dilatação da estenose maligna até 14mm se relaciona com baixo risco de

perfuração, permitindo o exame ecoendoscópico completo. Recomendação B – votação 100% Evidência nível 3)

Destaca-se estudo prospectivo em que 81 pacientes portadores de câncer estenosante de esôfago foram submetidos à dilatação até 14mm, permitindo o exame ecoendoscópico completo em 85% deles, sem complicações. Em 15% dos casos, foram identificadas lesões ressecáveis.³¹

Recomendação:

A ecoendoscopia com punção pode confirmar a inexistência de tumor residual de linfonodos de pacientes submetidos a neoadjuvância para tratamento de carcinoma esofágico, selecionando com maior precisão pacientes que se beneficiam de esofagectomia de resgate (Recomendação: B votação 100% Evidência nível 3)

Em estudo retrospectivo, porém com casuística expressiva (n=97) e tempo médio de seguimento de 53 meses, observou-se que a ecoendoscopia com punção tem a capacidade de identificar pacientes com linfonodomegalia maligna pós-neoadjuvância. Estes pacientes não se beneficiam da esofagectomia de resgate.³²

ECOENDOSCOPIA PARA O ESTADIAMENTO DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Recomendação:

Em pacientes com câncer gástrico avançado, apesar da elevada acurácia da ecoendoscopia no estadiamento T e N, as informações oferecidas pelo método não terão impacto na conduta, uma vez que a ressecção cirúrgica continua sendo indicada como primeira opção terapêutica. Estas informações serão úteis se protocolos de QT adjuvante forem aplicadas. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

Cruzando-se as palavras-chave “EUS-endosonography-endoscopic ultrasonography-gastric cancer-gastric neoplasm”, foram encontrados pouco mais de uma centena de artigos relacionados. À exceção da lesão T1 intramucosa e da lesão M1, em todos os outros estadiamentos está indicada a gastrectomia, parcial, radical, paliativa ou a exploração laparoscópica e a informação oferecida pela ecoendoscopia terá pouco ou nenhum impacto na conduta. Não existem estudos comparativos utilizando a ecoendoscopia nesta situação, provavelmente porque há a sensação generalizada do baixo impacto do método. Ainda assim, os relatores deste consenso decidiram por colocar esta recomendação, no sentido de se reduzir morbidade e riscos acrescentados por exames desnecessários. Por outro lado, a maior parte dos estudos de neoadjuvância agrupam pacientes com adenocarcinoma avançado T3 e T4, sendo necessária a ecoendoscopia para a inclusão dos pacientes nestes protocolos.^{33, 34}

Recomendação:

Em pacientes com câncer gástrico avançado, em que o estudo tomográfico e ultrassonográfico convencional não demonstram ascite ou carcinomatose, a ecoendoscopia identifica, em até 10%, pacientes com

pequenos derrames na cavidade abdominal, que podem estar relacionados à carcinomatose peritoneal. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.

Esta recomendação é baseada em estudo com casuística expressiva, onde 402 pacientes com adenocarcinoma gástrico e exame tomográfico sem evidências de ascite ou carcinomatose peritoneal foram submetidos à ecoendoscopia com minissonda de 12Mhz, na busca de pequenos derrames cavitários, em especial, aqueles localizados na retrocavidade dos epíploons. Com razão de verossimilhança de 105 (é 105 vezes mais provável que exista ascite do que o contrário seja verdade), sensibilidade de 60,7% e especificidade de 99,4%, a ecoendoscopia identificou ascite em 36 dos 56 pacientes. A identificação destes pequenos derrames peritoneais se relacionou com carcinomatose na maioria dos casos.³⁵

Recomendação:

Quando o aspecto endoscópico do câncer gástrico deixar dúvida de seu caráter intramucoso, fica indicada a ecoendoscopia para estadiamento T e N antes da mucosectomia endoscópica com fins curativos. Recomendação: D - votação 100%; Evidência nível 5.

Embora seja reconhecida a elevada acurácia da ecoendoscopia para o estadiamento T e N do câncer gástrico, atingindo cerca de 85 e 75%, respectivamente, a diferenciação do câncer intramucoso daquele com invasão da submucosa não é tarefa fácil para o método. Comparando a acurácia do exame endoscópico com o ecoendoscópico no diagnóstico diferencial do adenocarcinoma precoce gástrico, ambos os métodos avaliaram corretamente

as lesões intramucosas e submucosas em 70% dos casos. Houve discreta vantagem do método ecoendoscópico para lesões do corpo gástrico, refletindo provavelmente a correta incidência do feixe sonoro sobre a lesão, tarefa difícil de ser completada no antro. A ecoendoscopia mais superestadiou, devido à reação desmoplásica, do que subestadiou devido a invasões microscópicas e micrometástases.³⁶ Os relatores do consenso reconhecem que, provavelmente, o endoscopista formado no Japão tenha mais facilidade em identificar endoscopicamente sinais de invasão da submucosa, explicando o fato de que a ecoendoscopia não seja considerada imprescindível antes da mucosectomia endoscópica, naquele país. Esta realidade pode não ser aplicável em nosso meio, justificando a recomendação acima e o seu nível de evidência.

Recomendação:

Frente ao quadro endoscópico de espessamento de pregas gástricas, com biópsia negativa, a ecoendoscopia diferencia os níveis de acometimento da parede gástrica, direcionando possibilidades diagnósticas. O envolvimento da submucosa e muscular própria sugere fortemente malignidade. Ascite e linfonodos são outros achados que podem ser oferecidos pela ecoendoscopia, e que reforçam a hipótese de doença maligna. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.

Uma ou mais pregas gástricas com mais de 10mm de espessura, após insuflação da câmara gástrica, define hipertrofia de pregas gástricas. São vários os diagnósticos diferenciais possíveis, desde adenocarcinoma, linfoma, até doença de Ménétrier, passando por gastrite eosinofílica, Crohn e

tuberculose, apenas para citar algumas. Quando as biópsias endoscópicas convencionais não são úteis, a ecoendoscopia desempenha papel fundamental. Analisando-se 61 pacientes com esta condição e submetidos à ecoendoscopia, o achado de espessamento de camadas profundas (submucosa e muscular própria) se correlacionou com malignidade, gerando razão de verossimilhança de 45 quando este achado esteve presente e de 0,102 quando esteve ausente. Foi o fator preditivo de malignidade mais importante detectado naquele estudo.³⁷

Recomendação:

A fim de obter fragmentos para análise histopatológica, a macrobiópsia feita com alça diatérmica tem melhor rendimento do que biópsia convencional ou com pinça jumbo. A macrobiópsia se relaciona com maior chance de complicação, mormente hemorragia. Recomendação: B - votação 100%; Evidência nível 2.

Frente à situação de espessamento de camadas profundas à ecoendoscopia e biópsia convencional negativa, a comparação de biópsias realizadas com fórceps “jumbo” e macrobiópsias efetuadas com alça diatérmica em pequena casuística (n=8), revelaram eficácia de 50% para a primeira e 75% para a segunda, às custas de hemorragia clinicamente significativa em um dos casos submetidos à macrobiópsia com alça.³⁸ Embora todos os 8 pacientes tenham sido seguidos e os casos negativos tenham recebido biópsias de espessura total para confirmação de benignidade, o reduzido número de

pacientes e a falta de aleatorização, comprometeram a força da evidência dos achados.

ECOENDOSCOPIA PARA O ESTADIAMENTO DO LINFOMA GÁSTRICO

Recomendação:

O papel da ecoendoscopia no linfoma MALT é a avaliação da profundidade da lesão na parede e dos linfonodos perigástricos.

A acurácia da EE para avaliação do linfoma Malt é de 90% para estadiamento T e 80% para estadiamento N. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.

Vários estudos com casuísticas expressivas e padrão-ouro adequado atestam a elevada acurácia da ecoendoscopia no estadiamento T e N do linfoma gástrico, incluindo o tipo MALT. ^{39, 40, 41}

Recomendação:

O exame ecoendoscópico e anatomopatológicos devem ser associados no seguimento de pacientes com linfoma MALT tratados clinicamente (erradicação do Helicobacter pylori ou quimio-radioterapia) para identificar pacientes refratários ao tratamento ou recidivas da doença. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1.

Pelo menos dois estudos bem conduzidos atestam a utilidade da ecoendoscopia no seguimento de pacientes portadores de linfoma gástrico tipo

MALT tratados através da erradicação do *Helicobacter pylori* ou através da quimio/radioterapia. Em ambos os estudos, em pouco mais da metade dos casos de recidiva, o exame histopatológicos de fragmentos de biópsias é negativo e o exame ecoendoscópico sugestivo de recidiva ou refratariedade da doença após tratamento. O contrário, exame histopatológico positivo e exame ecoendoscópico negativo, ocorre nos demais casos de recidiva ou refratariedade.^{42, 43}

ECOENDOSCOPIA PARA O DIAGNÓSTICO POR IMAGEM E ESTADIAMENTO DO CÂNCER PANCREÁTICO

Recomendação:

A ecoendoscopia radial ou linear têm sensibilidade acima de 90% para a detecção do nódulo sólido pancreático, mesmo para lesões menores de 20mm. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1. Em pacientes em que o arco duodenal esteja excluído do trânsito, estes resultados ficam comprometidos para lesões na cabeça do pâncreas e processo uncinado. Recomendação: D – votação 100%; Evidência nível 5.

A acurácia da ecoendoscopia na detecção do adenocarcinoma pancreático, na sua apresentação mais comum, o nódulo sólido, é, em geral, superior a 85%.^{44, 45, 46} Recentemente, em casuística expressiva, com mais de 400 casos de adenocarcinoma pancreático, a acurácia do método para detectar lesões de até 2cm, de 2 a 3cm e maiores de 3cm foi de 92, 86 e 86%, respectivamente, demonstrando que os tumores “T1” são também detectados com elevada acurácia pelo método.⁴⁷ Embora se encontrem descrições do estudo ecoendoscópico do pâncreas proximal em pacientes submetidos a operações

que excluem o arco duodenal do trânsito, os relatores do consenso preferiram colocar esta ressalva, em virtude da experiência pessoal de cada um.

Recomendação:

As causas de falso negativo para ecoendoscopia no diagnóstico de câncer de pâncreas são: pancreatite crônica associada, característica infiltrativa do tumor, episódio recente de pancreatite aguda, diferenciação da ecogenicidade entre o pâncreas ventral e dorsal. Nos casos em que a suspeita diagnóstica persiste, vale a pena repetir o exame dentro de 1-2 meses
Recomendação: B - votação 100%; Evidência nível 2

Esta recomendação se baseia nos achados de um único estudo multicêntrico e retrospectivo, onde se agruparam 20 casos de pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático em que o exame ecoendoscópico não visibilizara a lesão. Foi possível identificar as causas acima descritas a fim de explicar os resultados falsos-negativos do métodos. Repetindo-se o exame em 2 meses, 5 dos 20 casos foram corretamente identificados pela ecoendoscopia.⁴⁸

Recomendação:

A ecoendoscopia radial e linear tem sensibilidade acima de 80% para a detecção de invasão da veia mesentérica superior e veia porta. Estes valores não se repetem para a avaliação da artéria mesentérica superior, especialmente para lesões maiores de 30mm. Recomendação: B - votação 100%; Evidência nível 2

No estadiamento do câncer pancreático, as séries mais antigas descrevem sensibilidades do exame ecoendoscópico para a detecção da invasão da veia mesentérica superior e veia porta superiores a 90%.^{44, 49} Os estudos prospectivos e mais recentes apresentam valores menores, variando de 60 a 80%.^{50, 51, 52, 53}

Em relação à detecção de invasão da artéria mesentérica superior, a ecoendoscopia apresenta menor sensibilidade do que a tomografia helicoidal, provavelmente porque esta última conta com a possibilidade de estudar a lesão em diferentes momentos após injeção de meio de contraste.⁵⁴ A graduação do nível de evidência se baseia no fato de que, na maior parte destes estudos, o padrão-ouro utilizado para a detecção da invasão vascular, venosa ou arterial foi a arteriografia ou a exploração cirúrgica, métodos com limitações próprias para esta tarefa. Por motivos óbvios, o padrão-ouro Ideal, a avaliação histopatológica da parede vascular não pode ser realizado em todos os casos.

Recomendação:

A ecoendoscopia tem elevada acurácia para predizer a ressecabilidade do nódulo sólido do pâncreas e menor acurácia para predizer a irressecabilidade. Recomendação: B - votação 100%; Evidência nível 2

Esta conclusão é consequência da capacidade da ecoendoscopia em avaliar avaliação de eixos venosos e arteriais. A menor acurácia do método para avaliação de invasão de artéria mesentérica superior reduz sua capacidade de predizer irressecabilidade.

Recomendação:

Técnicas de biópsia virtual de tumores pancreáticos, tais como elastografia, estão em avaliação. Recomendação: B - votação 100%; Evidência nível 2

Recentemente, foi introduzida técnica de biópsia virtual em ecoendoscopia. Trata-se da elastografia que consiste na avaliação da consistência do nódulo pancreático, através da avaliação do padrão de reflexão das ondas sonoras, analisado por programa específico que transforma esta informação em cores. As lesões mais “duras” adquirem aspecto azulado à elastografia, possivelmente indicando sua natureza maligna. As lesões mais amolecidas, em verde, são benignas. Trata-se de método empregado em um único centro em todo o mundo, que necessita ainda de maior validação interna e, certamente, ampla validação externa. ⁵⁵

ECOENDOSCOPIA PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA BILIAR LITÍASICA

Recomendação:

A ultrassonografia convencional de abdome tem alta acurácia para o diagnóstico da litíase da vesícula biliar. Esta acurácia é comprometida para o diagnóstico de microlitíase ou barro biliar, termos utilizados para definir cálculos < ou = 3mm, sem sombra acústica posterior. Este comprometimento de resultados também ocorre quando os cálculos se localizam no infundíbulo da vesícula biliar. No caso de estudo ecográfico convencional negativo para litíase da vesícula biliar e persistência da suspeita clínica, sugere-se a ecoendoscopia da vesícula biliar que tem bom desempenho diagnóstico mesmo nas situações

acima mencionadas. Quando possível e disponível, a coleta de bile no duodeno, de preferência após estímulo, deve ser feita durante o próprio exame ecoendoscópico, para pesquisa de microcristais sob luz polarizada. Pacientes com cólica biliar recorrente sem etiologia esclarecida, pacientes com pancreatite aguda recorrente sem causa esclarecida podem se beneficiar do estudo ecoendoscópico bílio-pancreático associado à pesquisa de microcristais na bile duodenal sob luz polarizada. Esta abordagem, no grupo de pacientes com pancreatite aguda recorrente idiopática, leva a esclarecimento etiológico na maioria deles. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1

Em estudo realizado na década de 80, foi demonstrado que a sensibilidade do exame ultrassonográfico convencional para a detecção de cálculos menores de 3mm é de 66%.⁵⁶

Em pacientes com cólica biliar e dois exames ecográficos negativos, a sensibilidade da ecoendoscopia foi superior à obtida pela pesquisa de microcristais na bile duodenal (96 x 67%) para o diagnóstico de colelitíase. É digno de nota que se ambos os exames resultaram negativos, o valor preditivo negativo foi de praticamente 100%.⁵⁷ Em 35 pacientes com crises compatíveis com cólicas biliares e exames de ecografia convencional negativos para colelitíase, a ecoendoscopia identificou colelitíase em 18. Dezesete deles foram operados logo após o diagnóstico e o achado cirúrgico confirmou a hipótese ecoendoscópica em 15. Cerca de 1 ano depois, 13 deles negaram novas crises de cólicas biliares.⁵⁸ Este achados foram repetidos em outro estudo com desenho bastante semelhante.⁵⁹

Resultados semelhantes foram obtidos quando o grupo de pacientes estudados foram portadores de pancreatite aguda com exames ecográficos negativos para colelitíase.⁶⁰

Recomendação:

Para o diagnóstico da litíase da via biliar principal, a sensibilidade da ecoendoscopia se assemelha àquela obtida com a colangiografia retrógrada e colangioressonância, com melhor especificidade. Para diagnóstico de cálculos da via biliar principal < ou = a 3mm, a ecoendoscopia tem maior sensibilidade diagnóstica do que os métodos acima mencionados. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1

Há vários estudos comparando a eficácia da ecoendoscopia com a ecografia convencional, a tomografia, a colangioressonância magnética e a própria colangiografia endoscópica para o diagnóstico da coledocolitíase. Em todos eles, fica clara a superioridade da ecoendoscopia em relação à ecografia e à tomografia. Embora não existam diferenças entre a eficácia da ecoendoscopia quando comparada com a colangiografia endoscópica retrógrada e a colangioressonância magnética, deve-se salientar que, diferentemente destas últimas, o calibre da via biliar e o tamanho do cálculo não influenciam o desempenho do método.^{61, 62, 63}

Outra forma de testar esta hipótese é acompanhar pacientes com suspeita de coledocolitíase e ecoendoscopia normal. A chance de coledocolitíase destes pacientes foi de 6%, gerando valor preditivo negativo de 95% para o método.⁶⁴

ECOENDOSCOPIA E NEURÓLISE DO PLEXO CELÍACO PARA PALIAÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA E DA DOR NA PANCREATITE CRÔNICA

Recomendação

As taxas de sucesso da neurólise ecoguiada para redução do escore da dor oncológica, geralmente provocada por câncer do pâncreas, são de cerca de 80%, com duração média 10 semanas. Complicações são autolimitadas e são hipotensão em 20%, diarreia em 10% e piora da dor em 10%. Não há estudos comparativos entre a eficácia da neurólise ecoguiada e as outras vias de acesso (percutânea guiada por fluoroscopia ou tomografia, ou cirúrgica) quando aplicados para palição da dor oncológica. Em teoria, a via de acesso anterior, feita por via ecoendoscópica é mais segura. Para alívio da dor oncológica, o agente utilizado é o álcool absoluto. Não há estudos comparativos entre os diferentes agentes e doses. Os estudos não respeitam mascaramento e não contemplam grupo placebo. A fim de se evitar a hipotensão decorrente da NPC, sugere-se infusão endovenosa de solução cristalóide durante o exame. Recomendação: C - votação 100%; Evidência nível 4.

Estudos prospectivos de Wiersema (1996)⁹ e Gunaratnam (2001)⁶⁵ usando a neurólise do plexo celíaco guiada por ecoendoscopia (NPC-EE) na abordagem da dor de câncer pancreático ou intra-abdominal evidenciaram importante redução no escore da dor, estatisticamente significativa, com mínimas complicações: dor pós-punção e diarreia. Trata-se de série de casos da mesma instituição, onde não há mascaramento ou grupo placebo. Nos últimos anos, foram publicadas mais de dez revisões sobre o método e nenhuma nova casuística, deixando lacuna evidente sobre este tema.

Recomendação

Com a técnica atual e as drogas aplicadas, álcool e triamcinolona, a neurólise ecoguiada do plexo celíaco não é recomendada, na pancreatite crônica, devido à sua eficácia limitada para o controle da dor a longo prazo. A antibioticoprofilaxia está indicada na injeção de triamcinolona no plexo celíaco, em pacientes em terapia antiácida, a fim de evitar complicações infecciosas locais. Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4.

Estudo prospectivo e randomizado de Gress e colaboradores (1999)⁶⁶ comparando EE com TC no bloqueio do plexo celíaco no manejo da dor em pacientes com pancreatite crônica evidenciou que a técnica por EE foi mais efetiva, com significativa melhora da dor em 50% dos casos em comparação com somente 25% dos pacientes do grupo da TC. Os autores concluem, apesar a amostra pequena de pacientes (10 no grupo EE e 8 no TC), que a abordagem por EE é segura, eficaz e menos onerosa no tratamento da dor pancreática em pacientes com pancreatite crônica. Dois anos mais tarde, o mesmo grupo publicou a experiência deste método em 90 pacientes com pancreatite crônica de dor de difícil controle. Com 4, 12 e 24 semanas de seguimento, 55, 26 e 10% dos pacientes apresentaram melhora da dor, respectivamente. Trata-se de resultado ruim, em estudo sem mascaramento e sem grupo placebo. Estes mesmos autores descreveram complicações infecciosas decorrentes da injeção do corticóide em pacientes recebendo supressão ácida e sugeriram, a partir desta observação, a antibioticoprofilaxia para os mesmos.⁶⁷

Recomendação:

Dados preliminares sugerem que a punção bilateral é superior à punção única feita logo acima da artéria celíaca. Sugerem-se outros estudos. Recomendação: A - votação 100%; Evidência nível 1

Estudo unicêntrico, aleatorizado, demonstrou a melhor eficácia da punção bilateral sobre a punção única no controle da dor, em pacientes com câncer de pâncreas (DDW 2006 – dados não publicados).

PUNÇÃO-BIÓPSIA ASPIRATIVA GUIADA POR ECOENDOSCOPIA

Recomendação:

Durante a punção-biópsia aspirativa guiada por ecoendoscopia, a presença de citopatologista na sala melhora a qualidade do material aspirado para ser analisado, diminuindo a frequência de amostras classificadas como inadequadas para análise. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

Vários trabalhos mostram que a presença do citopatologista interfere com o resultado das punções aspirativas por agulha fina de órgão como a tireóide, pulmão, mama e linfonodos. ^{68, 69, 70, 71, 72}

Então, por que seria importante a presença do citopatologista na sala de procedimento da punção guiada por ecoendoscopia? Vários trabalhos apontam que o patologista, verificando a celularidade do material aspirado, diminui a frequência de resultados insatisfatórios que, por sua vez, aumenta o rendimento diagnóstico da punção e com isso suas taxas de sensibilidade, especificidade e acurácia.

O estudo de Chang, embora antigo e realizado de forma não-aleatorizada, já chamava a atenção, em 1994, para a presença do patologista (de um total de 38 pacientes, 21 [17 do Centro 1 – todos – e 3 do Centro 2] tiveram a presença do citopatologista). Embora existam elementos de viéses, tais como os tipos de agulhas utilizadas, todas as punções foram feitas pelo mesmo ecoendoscopista. Cabe ainda ressaltar que neste trabalho foram incluídos linfonodos, pâncreas e outros órgãos. Das punções efetuadas com acompanhamento do patologista, todas foram consideradas adequadas, contra 29% das 21 realizadas sem o auxílio do patologista.⁷³ Em estudo prospectivo, multicêntrico, avaliando 474 sessões de punção ecoguiada, o valor preditivo negativo das punções realizadas com o acompanhamento do patologista foi de 100% versus 72% na outra situação (P=0,009).⁷⁴ Em estudo retrospectivo, avaliando 204 sessões de punção ecoguiada, a ausência do acompanhamento do patologista se relacionou com maior frequência de amostras inadequadas e inconclusivas (suspeito para malignidade, por exemplo).⁷⁵

Os relatores do Consenso reconhecem que não há estudos que analisem a relação custo-benefício do acompanhamento do citopatologista durante a sessão de punção ecoguiada. Sugerem que, dependendo dos custos locais, a presença do mesmo poderia estar indicada em situações específicas, ainda por serem determinadas.

Recomendação

Na punção ecoguiada de massas sólidas, a antibioticoprofilaxia não está recomendada. Por outro lado, deve-se empregá-la por ocasião da punção ou drenagem de lesões císticas pancreáticas, esofágicas ou outras. *Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4.*

Embora não existam estudos aleatorizados comparando o emprego de antibióticos para a prevenção de infecção após a punção ecoguiada, a avaliação retrospectiva de grande número de punções revela baixa morbidade, sempre restrita a complicações infecciosas após punção de lesões císticas, em geral, pancreáticas.⁷⁴ Esta é também a diretriz emitida pela Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE) (Guidelines for antibiotic prophylaxis for gastrointestinal (GI) endoscopy).⁷⁶ Por outro lado, há dois estudos que avaliaram, através de hemocultura, a ocorrência de bacteremia após punção ecoguiada de massas sólidas. Em um deles, não se observou bacteremia, no outro, foi bastante rara (2,7%).^{77,78}

Recomendação

Nas punções ecoguiadas, recomenda-se como primeira opção, a agulha de 22G. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

Em estudo pioneiro, Giovannini et al⁵⁵ compararam 4 tipos diferentes de agulhas, entre elas, 22 e 25G, concluindo que com aquela mais calibrosa se obtinham pequenos fragmentos de tecido mais freqüentemente, e que, provavelmente, este fator levou à melhor acurácia diagnóstica. Trata-se de estudo retrospectivo, unicêntrico, portanto com várias limitações metodológicas.⁷⁹ Com as mesmas limitações metodológicas, a agulha modelo Trucut foi comparada com a agulha 22G em apenas 19 pacientes. Utilizando-se o modelo Trucut, o diagnóstico correto foi atingido em 85% dos casos, contra 60%. O maior rendimento se deveu aos cinco casos de punção de lesões submucosas ou intramurais, quando o rendimento dela foi de 4/5 versus 1/5 para o modelo convencional de 22G.⁷⁹

Recomendação

Na ausência de avaliação preliminar do material aspirado durante punção ecoguiada empregada para o diagnóstico de nódulo sólido pancreático, recomendam-se no mínimo, 3 punções. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

Em estudo retrospectivo, envolvendo expressivo número de lesões pancreáticas (37%) puncionadas por ecoendoscopia, ficou claro que 3,5 punções foram suficientes para grau de exatidão de 74%. Este dado foi considerado significativo quando comparado ao número médio de punções das lesões hepáticas e linfonodos (2,9) (P=0,04). Os autores discutem que, possivelmente, as lesões com componente fibrótico, inflamatório e necrótico requerem maior número de punções. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. A study of 103cases. ⁸⁰ Erickson et al. já chamavam atenção para a incapacidade do aspecto ecoendoscópico em apontar a “melhor” área para a punção. ⁸¹ Lidando com casuística ainda maior (162 lesões pancreáticas), Shin et. al. chegaram ao mesmo número de 03 punções, do estudo anterior. ⁸²

Pellisé et al. (2003) tentaram esclarecer esta questão elegantemente. Todas as 57 sessões de punção ecoguiada foram acompanhadas por médico patologista. Trinta e três destes pacientes (57,9%) receberam o diagnóstico definitivo de adenocarcinoma pancreático. O material recuperado em cada punção era numerado e analisado individualmente. Assim, após a realização de apenas uma única punção, apenas 24 dos 57 pacientes (42,1%) tiveram o diagnóstico correto firmado. Somente após quatro passagens de agulha através da lesão, a acurácia da PEPAF sem o patologista atingiu

89%, semelhante à cifra de 91%, encontrada no estudo. Infelizmente, os autores não esclareceram os critérios citopatológicos utilizados na formulação dos diagnósticos. ⁸³

Em outro estudo, com metodologia semelhante, incluindo apenas um ecoendoscopista, os autores identificaram o ponto de corte de pelo menos 3,5 punções / lesão pancreática (efetividade máxima = 7 punções) para se ter um diagnóstico correto. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. ⁸⁴

Fica claro que existe diferença significativa entre fazer 1 ou 7 punções e que não existe diferença em se acrescentar mais de 7 punções, mas os autores não descrevem os indicadores para o momento da 3a e 4a punções. Os autores do estudo foram contactados pela relatora do Consenso (Dra. Simone Guaraldi), via email, e foi esclarecido que este valor de 3,5 é fruto da avaliação pelo citopatologista que revendo as lâminas em seqüência de punções, quando avaliava, em média as lâminas das 3 primeiras punções, chegava a diagnóstico). Portanto, quando não se dispor de citopatologista durante a punção ecoguiada e a probabilidade pré-teste de adenocarcinoma for alta, sugere-se que se devam efetuar entre 3 e 6 punções pancreáticas (provavelmente, pelo menos 3 punções). Com este número, espera-se grau de exatidão diagnóstica entre 74 e 90% para nódulos sólidos pancreáticos.

Recomendação

Baseando-se nas descrições de semeadura de células malignas no trajeto da agulha durante punções percutâneas guiadas por ecografia e tomografia e nos raros relatos de casos desta ocorrência em ecoendoscopia, considera-se muito reduzido o risco de semeadura com células malignas no

trajeto da punção ecoguiada. Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4.

Em grandes séries, com mais de 60.000 punções percutâneas com agulha fina, há relatos de semeadura de células malignas no trajeto da agulha em cerca de 0,005%.⁸⁵

Até o momento, há dois relatos de casos, ambos de punção ecoendoscópica transgástrica, realizada para se atingir lesões retroperitoneais, em que houve metástase no trajeto da agulha. Os tipos histológicos foram melanoma metastático e adenocarcinoma pancreático (Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track.⁸⁶ A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma Paquin, SC e cols.⁸⁷

Recomendação

Depois de adquirir proficiência em ecoendoscopia diagnóstica biliopancreática, sugere-se que se realizem 25 punções ecoguiadas sob supervisão para vencer a curva de aprendizado de punções da massas sólidas de pâncreas. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

A Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva propõe treinamento prévio em EE biliopancreática (pelo menos 75 exames) e depois o treinamento em centro de referência, para a realização de, no mínimo, 25 punções ecoguiadas sob supervisão.⁸⁸

Embora seja diretriz societária, esta recomendação toma por base trabalhos com níveis de evidência 2 e 3.

Harewood et al. avaliaram o grau de exatidão de 3 ecoendoscopistas experientes em ecoendoscopia, mas que estavam em sua experiência inicial com a punção. Avaliaram o progresso dos mesmos ao longo do tempo. Os resultados deste estudo confirmam o efeito da “curva de aprendizado” e os dados desta tabela sugerem que período de treinamento com especialista tem impacto positivo no desempenho do treinando. Devemos lembrar que estes ecoendoscopistas já eram competentes em imagem ecoendoscópica.⁸⁸

Mertz e Gautam publicaram um estudo retrospectivo sobre treinamento não formal em ecoendoscopia. Eles separaram os pacientes em grupos de 10 e mensuraram a sensibilidade para o diagnóstico de adenocarcinoma pancreático. E observaram que após os primeiros 20 casos, o número de falsos-negativos diminuiu e continuou crescendo o valor da sensibilidade, atingindo mais de 80% após o 31º caso, sugerindo este valor como ponto de corte. A taxa de amostras atípicas permaneceu entre 10 a 20% dos casos. Entre os fatores que demonstram o aprendizado, os autores mencionam a retificação do aparelho, monitoramento adequado da extremidade da agulha, a retirada de tecido do trajeto da ponta da agulha, movimentos durante a punção propriamente dita, o reposicionamento da agulha em pontos diferentes da lesão e o preparo adequado do aspirado da agulha. Esta conclusão corrobora a recomendação da ASGE. The learning curve for EUS-guided FNA pancreatic cancer.⁸⁹

Portanto, considerando que o(a) ecoendoscopista já tenha adquirido competência em ecoendoscopia bílio-pancreática, os trabalhos recomendam a realização de 25 a 30 EE-PAAFs supervisionadas em centro de referência para ecoendoscopia por período de tempo não inferior a 2 meses

ECOENDOSCOPIA PARA O DIAGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS DAS VIAS BILIARES

Recomendação

Quando se procura firmar o diagnóstico tecidual do câncer da via biliar (colangiocarcinoma), a punção ecoguiada pode ser empregada para obtenção de tecido para análise anatomopatológica. Este princípio também se aplica a massas localizadas na loja da vesícula biliar. Não se deve puncionar a parede da vesícula biliar ou das vias biliares não comprometidas. Na literatura, a sensibilidade da punção ecoguiada para o estabelecimento deste diagnóstico varia de 25 a 85%, refletindo o pequeno número de pacientes estudados e o caráter desmoplásico destas lesões. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3.

Algumas séries de casos, com casuísticas variando de 11 a 53 pacientes, descrevem os resultados da punção ecoguiada de massas em hilo hepático ou de linfonodomegalias daquela localização, que tem origem de colangiocarcinomas da via biliar extrahepática, incluindo a vesícula biliar. Em geral, tratam-se de pacientes portadores de doença irressecável, segundo os métodos de imagem, e sem diagnóstico tecidual, dada a falha do escovado citológico realizado durante a colangiografia retrógrada endoscópica. Em 2004, foram publicadas quatro séries com sensibilidades que variaram de 25 a 89%; todas com especificidades absolutas. Dois anos mais tarde, Meara et al. publicaram a casuística mais expressiva relativa a este assunto, 53 pacientes, obtendo 87% de sensibilidade no diagnóstico tecidual destas lesões.^{90, 91, 92,, 93,}

94, 95

Chama-se atenção para o fato de que o trajeto da agulha não deve incluir as paredes biliares não acometidas, sob pena de se perfurar e contaminar ducto obstruído, o que inclui a vesícula biliar. Assim, o trajeto da punção, em geral, transduodenal, deve incluir apenas a massa ou infiltração.

Recomendação

Os aspectos ecoendoscópicos são capazes de diferenciar o pólipo de colesterol dos pólipos neoplásicos a vesícula biliar, ainda que menores de 20mm, com elevada acurácia. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

Embora a ecografia transabdominal seja o exame de eleição para o estudo da vesícula biliar, sua acurácia para o diagnóstico diferencial de lesões polipóides do órgão menores de 20mm não é suficiente para orientar a conduta terapêutica.

Vários estudos, retrospectivos em sua maioria, analisaram a eficácia da ecoendoscopia no diagnóstico diferencial dos pólipos de vesícula biliar, menores de 20mm, tendo como padrão-ouro, o estudo histopatológico do produto da colecistectomia. Utilizando-se contorno granular e o padrão hiperecótico como marcadores de benignidade e o contorno nodular liso e padrão iso ou hipoecótico, como padrão de neoplasia, através da ecoendoscopia, é possível se diferenciar pólipo neoplásico de pólipo não neoplásico com acurácia superior a 80%.^{95,96,97,98}

ECOENDOSCOPIA PARA O DIAGNÓSTICO DA PANCREATITE CRÔNICA

Recomendação

A EE de pâncreas normal praticamente exclui o diagnóstico de pancreatite crônica. Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1

À exceção do exame anatomopatológico da glândula pancreática, não há método “ouro” para o diagnóstico da pancreatite crônica. Em geral, utilizam-se a pancreatografia retrógrada endoscópica e testes funcionais, quando disponíveis, para o diagnóstico. O exame ecoendoscópico normal da glândula se relaciona com a normalidade destes testes, praticamente excluindo o diagnóstico,^{99, 100}

Por outro lado, não há estudos que façam o acompanhamento destes pacientes a longo prazo a fim de confirmar que, de fato, nenhum deles evoluiu com pancreatite crônica.

Recomendação

São descritos de 9 a 11 critérios ecoendoscópicos entre alterações ductais e parenquimatosas para o diagnóstico de pancreatite crônica. A falta de exame de padrão-ouro amplamente aceito para o diagnóstico da pancreatite crônica dificulta a interpretação destes resultados. A EE tem concordância ótima com testes funcionais e pancreatografia endoscópica nos casos de pacientes normais (até 1 critério) e naqueles com pancreatite crônica avançada (mais de 6 critérios). Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1

Se por um lado, o exame ecoendoscópico normal da glândula se relaciona com a normalidade da pancreatografia retrógrada e dos teste

funcionais pancreáticos, o achado de 06 ou mais alterações ecoendoscópicas se correlaciona com a alteração destes testes, firmando o diagnóstico de pancreatite crônica.^{101, 102}

Recomendação

Não há consenso na literatura, sobre a interpretação clínica quando da presença de 2 a 5 sinais ecoendoscópicos de pancreatite crônica. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3

Há dois estudos que acompanharam pacientes com 2 a 5 critérios ecoendoscópicos de pancreatite crônica a fim de verificar a evolução para a doença na sua forma clássica, onde não cabe dúvida diagnóstica. No primeiro deles, foram avaliados 18 portadores de cirrose alcoólica, sem suspeita clínica de pancreatite crônica, com até 5 critérios ecoendoscópicos positivos. Num seguimento médio de 22 meses, nenhum teve o quadro clínico compatível com pancreatite crônica ou piora dos achados ecoendoscópicos.¹⁰³ Por outro lado, estudando-se 32 pacientes com suspeita clínica de pancreatite crônica e até 5 critérios ecoendoscópicos positivos, a pancreatografia retrógrada mostrou sinais compatíveis com pancreatite crônica em 70% deles, no seguimento médio de 18 meses. Trata-se de estudo unicêntrico, com pequeno número de pacientes o que levou ao grupo do Consenso a não fazer recomendações definitivas com base nos seus resultados.¹⁰⁴

Recomendação

Não há evidências concretas do benefício da indicação da punção ecoguiada para o diagnóstico de pancreatite crônica. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3

Há dois estudos, com casuísticas limitadas, que avaliaram a punção-biópsia aspirativa ecoguiada com a finalidade de diagnosticar a pancreatite crônica. Em um deles, o valor preditivo negativo para o diagnóstico de pancreatite crônica foi de 100% e a sensibilidade, de 64%.¹⁰⁵ No outro, em que se empregou a agulha de Trucut em 16 pacientes, a avaliação histopatológica do espécimen obtido foi inconclusiva em 6 (37,5%). Por outro lado, houve complicações em dois pacientes (12,5%), sem mortalidade. Os autores do estudo recomendam que não seja empregado este método para o diagnóstico de pancreatite crônica.¹⁰⁶

Recomendação

A EE com punção fica indicada na elucidação do diagnóstico etiológico do nódulo sólido encontrado na pancreatite crônica . Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1

Vários estudos atestam a acurácia diagnóstica da punção ecoguiada para o diagnóstico diferencial da massa pancreática no paciente com pancreatite crônica.^{107, 108} Reconhece-se também que esta situação envolve menor sensibilidade diagnóstica do método comparada à punção ecoguiada de nódulo pancreático encontrado em pâncreas previamente normal.

Recomendação

A ecoendoscopia com punção pode se útil na elucidação diagnóstica de pancreatite autoimune. que se apresenta como nódulo sólido. A obtenção de fragmentos através do uso de Trucut parece ser vantajosa no diagnóstico. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3

A punção ecoguiada realizada com agulha fina, 22G, em 16 pacientes teve baixo rendimento diagnóstico para pancreatite autoimune, apresentando, inclusive, casos de falsos-positivos para adenocarcinoma, cistoadenocarcinoma e tumor pseudopapilar sólido.^{179, 109} Estudando-se cinco pacientes com suspeita de pancreatite autoimune, o material obtido através de punção com agulha fina não foi elucidativo em quatro casos e aquele obtido através de Trucut, permitiu o diagnóstico definitivo em dois, sugerindo fortemente o diagnóstico em outros dois enfermos.¹¹⁰

Ecoendoscopia para o Diagnóstico das Lesões Císticas do Pâncreas

Foi o desejo dos participantes descrever os aspectos clínicos e de imagem de lesões císticas do pâncreas, delineando as características típicas de cada uma. As descrições abaixo foram aceitas por todos. Contudo, não foram votadas como “recomendação” do consenso.

Pseudocisto ou cisto inflamatório – história de pancreatite aguda ou crônica, lesão unilocular, com ou sem debris, em pâncreas com alterações parenquimatosas compatíveis com pancreatite aguda ou crônica.

Cistoadenoma seroso – múltiplas lesões microcísticas (< 3mm), em favo-de-mel, com septos grosseiros e contorno externo lobular.

Cistoadenoma mucinoso – sexo feminino, macrocístico, paredes finas, septos delgados, contorno externo regular, corpo e cauda da glândula.

Cistoadenocarcinoma – massa hipoecóica, invasiva, com componente cístico.

Ectasia ductal mucinosa – lesão cística na cabeça do pâncreas, comunicando-se com o ducto de Wirsung ou ducto secundário, ou ambos. A dilatação cística do ducto principal, a identificação de espessamento da parede do ducto maior do que 3mm ou de vegetação intramural, compartimentos intracísticos maiores que 10mm, levantam a suspeita de degeneração maligna da ectasia ductal mucinosa.

Tumor pseudopapilar sólido – sexo feminino, jovem, tumor misto, sólido e cístico, em geral na cabeça e processo uncinado.

Recomendação

É possível o diagnóstico diferencial entre lesão inflamatória e neoplásica cística do pâncreas, baseando-se em achados ecoendoscópicos. Quando houver dúvida diagnóstica etiológica do tipo do cisto, indica-se a punção ecoguiada com agulha fina para realização de citologia e dosagem bioquímica e de marcadores tumorais no fluido. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3

Para os casos de apresentação típica do pseudocisto, cistoadenoma seroso, mucinoso e ectasia ductal mucinosa, os aspectos ecoendoscópicos são suficientes para o diagnóstico diferencial. ^{111, 112, 113, 114}

A punção fica reservada para casos de dúvida diagnóstica e quando os resultados podem mudar a conduta (por exemplo, acompanhamento versus pancreatectomia).

Recomendação

Devem ser tomados os seguintes cuidados durante a punção:

- reduzir ao mínimo o trajeto da agulha através do parênquima pancreático normal;
- evitar a punção do ducto de Wirsung
- tentar esvaziar o cisto completamente;
- evitar aspirar debris;
- antibioticoprofilaxia é mandatória para todos os pacientes submetidos à punção do cisto. Sugere-se o uso de quinolona ou cefalosporina de 2ª. geração imediatamente antes da punção e por 48h após. *Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3*

Embora não existam estudos aleatorizados comparando o emprego de antibióticos para a prevenção de infecção após a punção ecoguiada, avaliação retrospectiva de grande número de punções revela baixa morbidade, sempre restrita a complicações infecciosas após punção de lesões císticas, em geral, pancreáticas.¹¹⁵ Esta é também a diretriz emitida pela Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE)^{76,116}

Recomendação

Embora o estudo citopatológico do material aspirado por ecopunção deva ser feito (Recomendação D. Votação 100%. Evidência nível 5), reconhece-se que a

sensibilidade é baixa para o diagnóstico diferencial de cistos serosos, mucinoso e malignos (Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1).

No estudo multicêntrico norte-americano e na revisão não-sistemática de sete estudos, as sensibilidades da análise citopatológica para o diagnóstico diferencial dos cistos pancreáticos foram respectivamente 59% e 48%.^{117, 118} Ainda assim, os membros do Consenso, baseados em sua experiência individual, acreditam ser necessária a documentação da análise citopatológica do fluído e, se possível, da parede do cisto pancreático.

Recomendação

A propedêutica laboratorial mínima para o fluído aspirado de cisto pancreático consiste na dosagem dos níveis de CEA, CA19-9 e amilase. A interpretação dos resultados deve ser feita como se segue:

- CEA acima de 192 praticamente afasta lesão serosa.*
- CEA abaixo de 5 praticamente afasta mucinoso e adenocarcinoma*
- CA19-9 abaixo de 37 praticamente afasta mucinoso e adenocarcinoma*
- Amilase abaixo de 250 praticamente afasta pseudocisto*

Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1.

Dentre os vários estudos que compararam os níveis de marcadores tumorais, de amilase e de lipase com o diagnóstico definitivo do cisto pancreático, destaca-se o estudo multicêntrico prospectivo em que 112 lesões foram puncionadas por ecoendoscopia e, posteriormente, ressecadas, permitindo diagnóstico anatomopatológico definitivo. Os marcadores tumorais dosados foram CEA, CA19-9, CA125, CA72-4 e CA15-3. Nenhuma

combinação foram superior à simples dosagem de CEA, que quando maior de 192 teve sensibilidade de 75% e especificidade de 84% para diferenciar lesões mucinosas de outras lesões benignas.¹¹⁷ Os membros do Consenso levaram em consideração outras duas revisões não-sistemáticas que analisaram os resultados de mais de sete outros estudos que compararam os níveis de marcadores tumorais no fluído do cisto com o diagnóstico definitivo do mesmo. Cabe ressaltar que, nestas revisões, incluíram-se séries em que o conteúdo do cisto foi obtido através de punção percutânea ou no intra-operatório.^{117, 118}

Recomendação

A punção ecoguiada de lesões císticas pode levar à ocorrência de pancreatite aguda em cerca de 2-3% dos casos, sendo mais freqüente para as lesões localizadas na cabeça e processo uncinado da glândula. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3

Avaliando retrospectivamente as punções em 114 lesões císticas pancreáticas, O'Toole et al.¹¹⁹ descreveram quatro casos de pancreatite aguda. Em todos estes casos, as lesões se localizaram no processo uncinado e cabeça da glândula. Outras casuísticas igualmente retrospectivas descrevem cifras semelhantes. De fato, nestes estudos há também relatos de hemorragia intracística, conseqüente à punção ecoguiada, em menos de 1% dos casos.^{117,, 120}

Ecoendoscopia para Drenagem do Cisto Inflamatório (Pseudocisto) Pancreático

Recomendação

Quando da indicação de drenagem endoscópica do pseudocisto pancreático, a ausência de abaulamento da parede gástrica ou duodenal pelo cisto ou a presença de hipertensão portal indicam a drenagem por via ecoendoscópica. Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4

Embora não existam estudos controlados a respeito, é de bom senso que as situações abaixo relacionadas envolvam maior risco quando da drenagem endoscópica, transgástrica ou transduodenal, do pseudocisto pancreático.¹²¹

- a ausência de compressão da parede gástrica/duodenal pelo cisto, o que favorece à perfuração e à peritonite;
- a presença de vasos interpostos entre a parede gástrica/duodenal e o cisto, o que favorece à hemorragia, como na hipertensão portal, segmentar ou não segmentar;
- distância entre cisto e parede gástrica/duodenal > 1 cm.

Em todas estas situações, há relatos de casos ou pequenas séries demonstrando que a drenagem ecoendoscópica é segura e eficaz.^{122, 123, 124}

Recomendação

Quando houver abaulamento, os dados disponíveis sugerem que a drenagem ecoendoscópica se relaciona a menores índices de complicações quando é comparada com a drenagem endoscópica transmural. Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4.

Não existem séries prospectivas comparando a drenagem endoscópica com aquela ecoendoscópica do cisto pancreático, apenas a comparação dos

resultados desta última com valores historicamente obtidos com a primeira.¹²³ Ao que parece, mesmo quando presente o abaulamento da parede gástrica ou duodenal, as informações disponibilizadas pelo exame ecoendoscópico garantem maior segurança na drenagem. Esta impressão se reflete nos resultados de inquérito enviado a 266 membros nativos e internacionais da Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva. Nele, cerca de metade dos membros nativos e dos membros internacionais realizam as drenagens de pseudocisto com auxílio da ecoendoscopia.¹²⁵

Recomendação

Ao se realizar a drenagem, devem-se realizar a dosagem de CEA, CA19-9 e amilase, acrescida de estudo microbiológico do fluido. Recomendação D. Votação 100%. Evidência nível 5.

Embora não existam estudos controlados a fim de avaliar o impacto diagnóstico desta propedêutica laboratorial, os relatores do Consenso Brasileiro acreditam ser importante, inclusive do ponto de vista médico-legal, documentar o perfil inflamatório do cisto drenado. O estudo microbiológico pode ser útil para orientar a antibioticoterapia.

Ecoendoscopia na Investigação da Síndrome da Hipertensão Portal

Recomendação

As sensibilidade e especificidade da ecoendoscopia para detecção das varizes esofágicas, são semelhantes àsquelas obtidas através da endoscopia convencional. A ecoendoscopia com Doppler é mais sensível e mais específica

do que a endoscopia digestiva alta no diagnóstico de varizes gástricas. Em relação ao diagnóstico da gastropatia congestiva, em pacientes cirróticos ou esquistossomóticos, o exame ecoendoscópico demonstrou sensibilidade inferior quando comparado com o exame endoscópico convencional.

Embora a ecoendoscopia tenha elevada acurácia na detecção de alterações no sistema portal, ázigos e ducto torácico em pacientes cirróticos, a existência de métodos diagnósticos eficazes, mais simples e menos invasivos, não justificam o seu uso para este fim, fora de protocolos de pesquisa, não existindo trabalhos avaliando os achados ecoendoscópicos e a evolução clínica dos pacientes.

Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3.

Dois estudos compararam a acurácia da ecoendoscopia com o exame endoscópico convencional na detecção de varizes gástricas e esofágicas, respectivamente.^{126, 127} Enquanto no primeiro, a ecoendoscopia foi superior à endoscopia na detecção de varizes gástricas, no segundo estudo, não houve diferença entre os métodos para a detecção de varizes esofágicas. Em outra pesquisa prospectiva, envolvendo apenas seis pacientes cirróticos, o fluxo da veia ázigos medido através da ecoendoscopia se reduziu com a administração de terlipressina e somatostatina.¹²⁸ Além do número reduzido de pacientes, outra limitação do estudo foi a falta do grupo placebo.

Em relação à gastropatia congestiva, tanto no cirrótico quanto no esquistossomótico, a ecoendoscopia se mostrou de sensibilidade inferior para o diagnóstico da gastropatia congestiva, quando comparada à endoscopia convencional (cirrótico: 3 vs. 75%; esquistossomótico: 11 vs. 25%, respectivamente 0).¹²⁹ Nestes estudos, a principal limitação é que o próprio exame endoscópico é o padrão-ouro para fins de comparação.

Recomendação

A tensão na parede da variz pode predizer o risco de rotura. A ecoendoscopia quantifica o diâmetro da variz e pode contribuir para a definição da tensão. A utilidade da ecoendoscopia para este fim está em investigação. Recomendação B. Evidência nível III. Não houve consenso. Votação 12 (54,5%) a favor; 10 contra (45,5%).

Recomendação

A ecoendoscopia é capaz de identificar vasos colaterais esofágicos. A identificação destes colaterais antes e após a erradicação de cordões esofágicos se relaciona com maior recorrência de varizes após a erradicação endoscópica. Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1.

Vários estudos analisaram a rede de vasos colaterais periesofágicos através do exame ecoendoscópico e sua relação com risco de recanalização e recorrência de hemorragia após o tratamento endoscópico das varizes esofágicas. Leung et al. observaram recanalização varicosa, um ano após erradicação endoscópica, em 93% dos pacientes com colaterais periesofágicos maiores de 5mm, versus 43% do grupo onde estes vasos não foram identificados. Os índices de ressangramento naquele período foram de 46 e 12%, respectivamente.¹³⁰ Por outro lado, a escleroterapia se relacionou com rede colateral periesofágica menos exuberante, recorrência de varizes e ressangramento menos freqüentes, quando comparados aos achados em pacientes submetidos à ligadura elástica.¹³¹ A presença de veias perfurantes de calibre superior a 3mm, detectadas à ecoendoscopia, também foi fator

preditivo de recorrência varicosa em pacientes tratados através de ligadura elástica das varizes.^{132, 133, 134}

É interessante a opinião emitida na última e quarta edição do Consenso de Baveno sobre o exame ecoendoscópico e a síndrome de hipertensão portal: “Não há referência quanto à utilização da ecoendoscopia para auxiliar a profilaxia primária ou secundária da hemorragia varicosa”.¹³⁵

Recomendação

A quantificação ecoendoscópica do fluxo na veia ázigos e sua relação com medidas hemodinâmicas diretas estão em investigação. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

Dois estudos publicados na mesma época foram bem sucedidos em correlacionar o fluxo na veia ázigos e sua relação com medidas hemodinâmicas diretas do fluxo portal. Contudo, estes resultados não foram reproduzidos ou aplicados, provavelmente pelo caráter invasivo do método considerado padrão ouro.^{136, 137}

Recomendação

A escleroterapia ecoguiada de vasos colaterais esofágicos é método em investigação. Recomendação C. Votação 100%. Evidência nível 4.

Dois estudos descrevem a escleroterapia de vasos periesofágicos guiada pela ecoendoscopia. Trata-se de uma série de cinco casos, utilizando morruato de sódio e cateter de esclerose convencional¹³⁸ e um estudo controlado aleatorizado, comparando 25 pacientes submetidos à escleroterapia

convencional comparados com outros 25 pacientes submetidos à escleroterapia ecoguiada de vasos colaterais periesofágicos. Em ambos estudos, o método ecoguiado foi eficaz, sem complicações graves. Contudo, os aspectos técnicos continuam obscuros, bem como os resultados precisam ser reproduzidos.¹³⁹

Ecoendoscopia para o Estadiamento do Câncer do Reto

Recomendação

A acurácia da ecoendoscopia no adenocarcinoma retal é de 85% para estadiamento T e 75% para estadiamento N e os resultados parecem ser piores para as lesões mais distais, localizadas até 12cm da borda anal. Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1.

Harewood et al. revisaram 202 resumos publicados entre 1985 e 2003 sobre o tema da acurácia da ecoendoscopia no estadiamento do câncer do reto. Destes, 41 estudos foram incluídos, por atingirem o nível de qualidade determinado pelos autores. Em média, a acurácia da ecoendoscopia para o estadiamento do câncer do reto foi de 85% e 75%, respectivamente para T e N. Os autores chamam a atenção para o fato de que cifras menores foram encontradas nos estudos publicados mais recentemente, sugerindo que talvez os dados publicados inicialmente sobre este tema tenham superestimado a eficácia da ecoendoscopia nesta tarefa.¹⁴⁰

Recomendação

Os impactos da EE no adenocarcinoma de reto médio e distal:

- *identificar pacientes que podem se beneficiar de qt-rdt neoadjuvante (N1 ou T3-T4);*
- *identificar pacientes que vão se beneficiar de ressecção local transanal (até T1sm1)*
- *identificar recidivas precoces permitindo uma segunda intervenção com intuito curativo;*

Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 3.

Em estudo prospectivo, 80 pacientes com câncer de reto foram submetidos ao estadiamento com tomografia e com ecoendoscopia. A melhor acurácia da última para o estadiamento T apontou alto índice de subestadiamento da avaliação tomográfica, propiciando mudança de conduta em cerca de 30% dos pacientes.¹⁴¹

Por outro lado, identificando lesões estadio I, o exame ecoendoscópico seleciona potenciais candidatos para a ressecção local transanal do câncer do reto cuja indicação será também condicionada à ausência de lesões à distância e tipo histopatológico menos agressivo.^{142, 143, 144}

Trinta por cento dos pacientes submetidos à ressecção completa da recidiva locorregional do câncer de reto têm sobrevida de 5 anos. O marcador CEA aumenta 4 a 6 meses antes da manifestação clínica das recidivas. Contudo, em cerca de 10 a 30% dos casos, a tomografia, a cintilografia e a laparotomia não identificam o foco de recidiva neoplásica. Além do mais, ressalta-se que as recidivas pélvicas não levam ao aumento dos níveis de CEA em várias ocasiões. São nestas situações que se encaixa o exame ecoendoscópico. A ecoendoscopia com punção ecoguiada tem sensibilidade, especificidade e acurácia de 90% para o diagnóstico de recidiva locorregional após ressecção cirúrgica do câncer do reto.^{145, 146} Estes autores sugerem que, após a ressecção cirúrgica do câncer do reto, o exame ecoendoscópico seja

incluído no seguimento destes pacientes, a cada 3 meses nos primeiro 2 anos e semestralmente a partir de então por mais 3 anos. A punção ecoguiada deve ser feita quando forem encontrados nódulos, espessamentos, linfonodomegalias compatíveis com a suspeita de recidiva locorregional da neoplasia.

A ultrassonografia transretal realizada com sondas rígidas e com ecoendoscópios dedicados têm resultados semelhantes para a avaliação do adenocarcinoma do reto médio e distal.

Recomendação

É escassa a literatura sobre a utilidade da EE com punção de lesões subepiteliais de colorreto. O grupo de consenso infere que a conduta sugerida para lesões subepiteliais do trato digestivo alto seja utilizável para o colorreto. Embora não haja evidência, o grupo recomenda a antibioticoprofilaxia nas punções através da parede colorretal Recomendação D. Votação 100%. Evidência nível 5.

Em 22 pacientes com lesões extrínsecas pericorretais, foi possível firmar diagnóstico histopatológico correto, através da punção ecoguiada, em 21 deles (95,5%). Nos onze pacientes com antecedentes de neoplasia maligna, dez deles tiveram recidiva confirmada. Nos outros onze, sem antecedentes oncológicos, em 4 deles, foi confirmada alguma malignidade. Estes resultados apontam para a possibilidade que houve forte viés de seleção destes pacientes. De fato, as lesões foram detectadas inicialmente por outros métodos de imagem, e, pelas características clínicas ou de imagem da lesão, indicou-se

a amostragem tecidual. A via ecoendoscópica foi eleita pela localização pericólorretal das massas.¹⁴⁷

Ecoendoscopia para o Diagnóstico do Envolvimento Retal da Endometriose Pélvica Profunda

Recomendação

Para endometriose pélvica profunda, a ecoendoscopia tem sensibilidade e valor preditivo negativo de quase 100% para a detecção de endometriose retal, orientando estratégia operatória mais precisa e adequando a equipe cirúrgica. Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2.

A endometriose acomete entre 8 e 15% das mulheres na idade fértil. A forma intestinal da endometriose está presente até 37% das portadoras da doença. Até 95% das lesões intestinais se encontram no reto e no sigmóide.^{148, 149, 150, 151}

Vários estudos descrevem a sensibilidade e a especificidade do exame ecoendoscópico de respectivamente 95 e 90%, para a detecção da endometriose profunda com envolvimento do reto e do cólon sigmóide.^{152, 153} Quando comparado o exame ecoendoscópico à ressonância magnética e à ecografia transvaginal, destaca-se a maior especificidade e o valor preditivo negativo quase absoluto do método, significando que o achado de normalidade praticamente exclui endometriose no reto e no sigmóide.^{153, 154}

Ecoendoscopia no Diagnóstico de Afecções Pulmonares e Mediastinais

Recomendação

Para câncer de pulmão não-pequenas células, o PET-scan é o exame mais sensível para detecção de metástases regionais e à distância. A ecoendoscopia transesofágica com punção ecoguiada é o exame mais específico para a detecção de linfonodos metastáticos no mediastino posterior, comparado com a mediastinoscopia. Recomendação A. Votação 100%. Evidência nível 1.

Em 2003, foi publicada revisão narrativa, onde se compilou os resultados de estudos que avaliaram a eficácia de todos os métodos que proporcionam informações sobre o estadiamento linfático do câncer de pulmão não-pequenas células. Os métodos mais eficazes foram a ecoendoscopia com punção-ecoguiada que apresentou respectivamente, sensibilidade e especificidade de 88 e 91% e o Pet-scan, com 84 e 89%. As cifras foram obtidas para a ecoendoscopia, após a análise de 5 estudos, para o Pet-scan, 18 estudos.¹⁵⁵ Contudo, o Pet-scan oferece diagnóstico presuntivo de metástase linfonodal, enquanto a ecoendoscopia, diagnóstico tecidual. Pelas diretrizes da Sociedade Americana de Cirurgia Torácica, é mandatória a confirmação tecidual de metástase, antes de contra-indicar o tratamento operatório com fins curativos.^{156, 157}

Assim, frente à suspeita de metástase linfonodal, sugerida pela tomografia de tórax, ou pelo Pet-scan, impõe-se o diagnóstico tecidual. As diretrizes da sociedade acima referida sugerem mediastinoscopia para tal fim, mas reconhecem na ecoendoscopia com punção guiada, alternativa eficaz, segura e menos invasiva.¹⁵⁷

Recomendação

A EE-FNA é método específico para confirmação do envolvimento metastático de adrenal esquerda e linfonodos em tronco celíaco **Recomendação D.** *Votação 100%. Evidência nível 4.*

Nos estudos que avaliaram a ecoendoscopia com punção no estadiamento do câncer de pulmão não-pequena células, há sempre referência à capacidade do método em confirmar metástases para a adrenal esquerda e para o tronco celíaco que ocorrem em pequeno contingente destes pacientes.

158, 159, 160

Recomendação

Nos pacientes com suspeita de câncer de pulmão, baseada na presença de massas de mediastino, com exame de broncoscopia com biópsia e lavado broncoalveolar inconclusivos, a punção guiada por ecoendoscopia pode ser o próximo exame diagnóstico, desde que exista janela ecográfica para punção **Recomendação A.** *Votação 100%. Evidência nível 1.*

A punção ecoguiada tem sensibilidade acima de 90% e especificidade quase absoluta para firmar o diagnóstico do câncer de pulmão na situação acima descrita. ¹⁶¹

Recomendação

Há relatos de casos de infecção bacteriana e fúngica de lesões císticas do mediastino posterior, cistos de duplicação e cistos broncogênicos

periesofágicos, após punção ecoguiada. Se após a punção, houver suspeita de lesão cística, a anticoterapia está indicada. Recomendação D. Votação 100%. Evidência nível 4.

Há relatos de casos de mediastinite e até de candidíase após punção de massas mediastinais. Nestes relatos, em geral, tratava-se de cisto broncogênico ou de lesão com componente cístico. Os membros do consenso lembraram que, por vezes, estes cistos não são reconhecidos como tal ao exame tomográfico ou ecoendoscópico, mimetizando lesões hipoecóicas de quarta camada, isto é, leiomiomas. Isto decorre do conteúdo espesso em seu interior. À punção ecoguiada, obtém-se material escasso, espesso, o que levanta a suspeita de se tratar de cisto. Nestes casos, deve-se considerar a antibioticoterapia. ^{162, 163, 164, 165}

HONORÁRIOS EM ECOENDOSCOPIA

Nesta seção, a Dra. Vera Helena Melo expôs seu trabalho para cálculo de honorários médicos da ecoendoscopia, apresentando panorama geral da situação em nosso país. Embora tenha sido tópico bastante debatido, não foi realizada nenhuma votação. Contudo, os membros do Consenso acreditaram ser relevante a apresentação de alguns dados colocados pela Dra. Vera Helena Melo.

Dados da pesquisa SOBED de 2004

- há nove endoscopistas no quadro daquela sociedade que realizam ecoendoscopia em nosso país, correspondendo à cerca de 2% de todos os associados;

- em 93% dos casos, os equipamento e acessórios de ecoendoscopia, importados, pertencem ao próprio médico que realiza o procedimento;
- são em média, 180 procedimentos de ecoendoscopia realizados ao ano por endoscopista.

Bases para cálculo

- equipamento completo setorial;
- depreciação tecnológica em 6 anos, portanto com 1260 procedimentos;
- Valor residual de 20%;
- tributos.

Conclusão

Realizados os cálculos, o custo final por utilização para cada procedimento corresponde a R\$ 1.403,00, ressaltando que nesse valor estão incluídos apenas os custos diretos com equipamentos. O ressarcimento dos materiais (ex: seringa, gaze, compressa, etc), medicamentos e acessórios (ex: agulha de punção), também denominados, esses últimos, de produtos médicos pela legislação vigente no país, devem ser discriminados e cobrados a parte.

Lista de procedimentos médicos da AMB (CBHPM):

Na Lista de Procedimentos Médicos da AMB, o custo operacional está expresso em quantidade de Unidades de Custo Operacional (UCO). O valor monetário dessa unidade é fixado por aquela entidade e corresponde até a presente data a 1UCO = R\$ 11,50. Portanto, $R\$ 1.403,00 / R\$11,50 = 122$ UCOs, custo operacional apontado pela SOBED para os procedimentos de ecoendoscopia e ainda não inserido na CBHPM. Em relação aos honorários médicos, a lista da AMB hierarquizou os procedimentos médicos por portes; à ecoendoscopia diagnóstica coube o porte 7C e para aquela com punção ou

qualquer procedimento terapêutico o porte 9C, que correspondem a R\$ 340,00 e R\$ 524,00 respectivamente. Com o valor máximo da banda negativa (desconto) de 20% para honorários, previsto na CBHPM em função da regionalização, os valores resultantes devem ser encarados como valores referenciais mínimos de honorários. As bandas, positiva (+20%) ou negativa (-20%), perdem o sentido no custo operacional, pelo fato de os equipamentos serem importados e os cálculos não incluírem os gastos referentes à estrutura física, ao pessoal e demais custos diretos e indiretos envolvidos, que têm valores regionais diferenciados.

A Relação Custo-Benefício do Exame Ecoendoscópico

Nesta seção, serão descritos estudos que analisaram situações clínicas em que os resultados da ecoendoscopia alteraram a conduta, levando a redução de custos do manejo do paciente e de sua enfermidade. Tratam-se, em sua totalidade, de pesquisas realizadas fora de nosso país. Assim, a análise destas pesquisas deve levar em consideração os algoritmos de tratamento e os custos destes vários tratamentos nos locais de origem. Por outro lado, é fácil imaginar que as conclusões obtidas por aqueles pesquisadores sejam aplicáveis ao nosso meio.

Recomendações (Todas abaixo: Recomendação B. Votação 100%. Evidência nível 2)

A ecoendoscopia associada com punção-biopsia é acurada no estadiamento T e N do câncer de esôfago, estômago, reto inferior e médio, papila duodenal maior, pâncreas e no estadiamento N do câncer não-de-pequenas células de pulmão, existindo um potencial para redução de custos no tratamento, baseado

em estudos de análise de custo, a depender da adoção de medidas minimamente invasivas para terapêutica definitiva, paliativa ou não destas doenças.

A ecoendoscopia com punção no câncer de pâncreas tem potencial de mudança de terapêutica, evitando operações desnecessárias.

Na coledocolitíase, também há evidências de nível elevado para a acurácia do método. Mais uma vez, há potencial para redução de custos, a depender do algoritmo terapêutico adotado nestes pacientes, embora não existam estudos prospectivos a este respeito.

Na pancreatite aguda e crônica, drenagem de cisto, neurólise de plexo celíaco, há evidências de acurácia, sem estudos de custo-benefício.

Em 1996, Jafri et al.³⁰ e Nickl et al.¹⁶⁶ demonstraram concomitantemente que as informações fornecidas por exames ecoendoscópicos alteraram a conduta final em 66 e 74% dos casos, respectivamente. Em mais de 60% das vezes, a “nova” conduta, orientada pelo achado ecoendoscópico, foi menos invasiva, menos arriscada e, principalmente, menos custosa.

Analisaremos a seguir os estudos que demonstraram a melhor relação custo-benefício da ecoendoscopia quando aplicada em várias situações em gastroenterologia e no câncer do pulmão.

Em cerca de 5% de todo o exame de endoscopia digestiva alta, são encontradas lesões elevadas revestidas por mucosa íntegra, nascidas de

camadas mais profundas da parede esofágica, gástrica e duodenal, tais como miomas, tumores estromais, lipomas, schwannomas, entre outras. A biópsia convencional realizada durante o exame endoscópico não consegue amostrar a lesão, dada a sua profundidade. Tal achado gera angústia para o médico assistente e o paciente. Ainda mais quando se sabe que a maioria destas lesões, quando localizadas na câmara gástrica, são tumores estromais, com 30% de chance de corresponderem à lesão maligna. A ecoendoscopia é o único método capaz de caracterizar e obter tecido para análise destas lesões, oferecendo informações que permitirão o planejamento terapêutico para aquele paciente. Em estudo multicêntrico, Sahai et al.¹⁶⁷ demonstraram que a aplicação da ecoendoscopia foi mais eficaz e menos custosa do que outras estratégias diagnósticas, uma vez que evitou a aplicação de outros métodos de imagem ou de terapêuticas arriscadas no manuseio destas lesões.

Passando para o campo da oncologia, a ecoendoscopia é comprovadamente o método mais acurado de definir a extensão do tumor na parede digestiva e nos linfonodos, para as neoplasias de esôfago, estômago e reto. Além do mais, a ecoendoscopia é capaz de amostrar linfonodo, confirmando sua natureza metastática. Assim, são cada vez mais frequentes casos que pareciam ser ressecáveis, mas que a ecoendoscopia demonstra a presença de extensão linfática à distância, ou mesmo, demonstra a invasão de estruturas nobres, o que faz com o que o tratamento operatório seja postergado ou contra-indicado. O paciente é então enviado a tratamento radioquimioterápico. As implicações de se evitar um “estadiamento” cirúrgico são óbvias com redução de custos e mais conforto para o paciente. Mortensen et al.¹⁶⁸ demonstraram este aspecto analisando 162 pacientes com tumores gatrointestinais, em que a ecoendoscopia demonstrou o caráter irressecável em 45% deles, evitando laparotomias desnecessárias. Wallace et al.¹⁶⁹

corroboraram este pensamento, especificamente para o câncer esofágico, enquanto Harewood & Wieserma ¹⁷⁰ o fizeram especificamente para o adenocarcinoma retal.

Nesta mesma linha de pensamento, encaixa-se o uso da ecoendoscopia para os tumores pancreáticos. São freqüentes lesões sólidas comprovadamente irressecáveis à tomografia computadorizada ou à ressonância magnética. A palição dos sintomas do paciente, tais como icterícia ou obstrução duodenal, pode ser feita endoscopicamente, através da colocação de próteses biliares e duodenais. Até os dias de hoje, é necessária uma laparotomia para se obter tecido para definir o diagnóstico patológico, indispensável para se enviar o paciente à quimioterapia. Atualmente, através da ecoendoscopia, é possível se realizar punção ecoguiada e obter material para análise em mais de 90% dos casos. Trata-se de procedimento endoscópico, realizado ambulatorialmente, sob sedação endovenosa. O risco de complicação de exame ecoendoscópico é equivalente ao de exame de endoscopia digestiva alta. Há estudos que demonstraram ser a ecoendoscopia de maior eficácia no estadiamento do câncer do pâncreas em relação à tomografia helicoidal, com potencial de evitar laparotomias desnecessárias. ⁵² A punção ecoguiada de massas sólidas pancreáticas tem acurácia de quase 90% em firmar um diagnóstico anatomopatológico, sem necessidade de laparotomia para tal fim. Além disso, pode comprovar histopatologicamente nódulo metastático contra-indicando o tratamento cirúrgico. ¹⁷¹

É relativamente comum o achado de pacientes com queixas abdominais vagas em que o resultado da tomografia é inconspícuo ou há ligeiro aumento dos marcadores tumorais. Catanzaro et al. ¹⁷² analisando 80 pacientes com esta apresentação clínica, confirmaram o valor preditivo negativo de 100% para a

ecoendoscopia, na suspeita de câncer pancreático. Em outras palavras, o exame ecoendoscópico normal descarta praticamente a chance de existir câncer pancreático.

Passando para a doença litiásica do hepatocolédoco, a ecoendoscopia é o método mais acurado para a detecção de cálculos da via biliar principal e da vesícula biliar. Buscarini et al.¹⁷³ concluíram que é menos oneroso se solicitar ecoendoscopia para investigação do ducto biliar antes da colecistectomia laparoscópica, além de menos arriscado, pois são evitados estudos desnecessários de colangiografia retrógrada que tem risco de complicação de cerca de 10%. O mesmo raciocínio torna-se válido para pacientes enviados para investigação de pancreatite aguda idiopática. Em até 30% destes casos, encontram-se microcálculos na vesícula biliar ou no hepatocolédoco através da ecoendoscopia.

A ecoendoscopia vem substituindo a mediastinoscopia para detecção de doença metastática linfática no câncer de pulmão. Assim, a ecoendoscopia vem detectando pacientes com doença em estágio IIIb, o que contra-indica a cirurgia. Estes são então encaminhados a quimio e radioterapia. Esta tem sido a indicação mais comum de ecoendoscopia na América do Norte. Harewood et al.¹⁷⁴ demonstraram que o algoritmo diagnóstico menos oneroso e mais eficaz para a detecção de doença linfática metastática no câncer de pulmão é o uso inicial de ecoendoscopia com punção ecoguiada. Esta foi em média US\$ 2.000,00 (dois mil dólares americanos) menos onerosa do que a mediastinoscopia, a biópsia dirigida por tomografia e tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) para esta tarefa. Outro estudo já havia chegado às mesmas conclusões.¹⁷⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tio TL, Tytgat GN. Endoscopic ultrasonography of an arteriovenous malformation in a gastric polyp. *Endoscopy*. 1986 Jul;18(4):156-8.
2. Vezozzo DP, Cerri GG, Andreolli JC, Nemoto S. 2-year pioneer experience with endoscopic ultrasonography, linear transducer. *Rev Assoc Med Bras*. 1994 Jan-Mar;40(1):5-9.
3. Maluf-Filho F, Sakai P, Ishioka S. Estado atual da Ecoendoscopia GED 1998;17:22-26.
4. Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, van Velse A, Osborne JF, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy*. 1997 Nov;29(9):854-8
5. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997 May;45(5):387-93.
6. Chang KJ, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and interventional endoscopic ultrasonography. *Emerging technologies*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997 Apr;7(2):221-35. Review.
7. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 1999 Dec;50(6):786-91.
8. Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CA, Rahal F, Ferrari AP. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc*. 2000 May;51(5):552-5.

9. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc.* 1996 Dec;44(6):656-62.
10. Lomas J. Words without action? The production, dissemination, and impact of consensus recommendations. *Annu Rev Public Health.* 1991;12:41-65.
11. Barkun A, Bardou M, Marshall JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003 Nov 18;139(10):843-57.
12. Willey J, Vargo JJ, Connor JT, Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G. Quantitative assessment of psychomotor recovery after sedation and analgesia for outpatient EGD. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):810-6.
13. Bonta PI, Kok MF, Bergman JJ, Van den Brink GR, Lemkes JS, Tytgat GN, et al. Conscious sedation for EUS of the esophagus and stomach: a double-blind, randomized, controlled trial comparing midazolam with placebo. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jun;57(7):842-7.
14. Motoo Y, Okai T, Ohta H, Satomura Y, Watanabe H, Yamakawa O, Yamaguchi Y, Mouri I, Sawabu N. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy.* 1994 Feb;26(2):239-42.
15. Rosch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K; German EUS Club. Endoscopic ultrasonography. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Jul;37(7):856-62.
16. Krstic M, Pesko P, Pavlovic A, Tomic D, Micev M, Krstic S, Lausevic Z, Jovanovic D, Spuran M. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in differential diagnosis of subepithelial oesophago-gastric lesions. *Acta Chir Iugosl.* 2005;52(1):101-8.
17. Saftoiu A, Vilmann P, Ciurea T. Utility of endoscopic ultrasound for the diagnosis and treatment of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. *Rom J Gastroenterol.* 2003 Sep;12(3):215-29. Review.

- 18.Choudari CP, Nickl NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jul;56(1):66-71
- 19,Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep;62(3):417-26. Review. No abstract available.
20. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jan;57(1):68-72.
- 21.Rosch T. Staging of pancreatic cancer. Analysis of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995 Oct;5(4):735-9. Review.
- 22.Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* 2001 Oct;49(4):534-9.
- 23.May A, Gunter E, Roth F, Gossner L, Stolte M, Vieth M, Ell C. Accuracy of staging in early oesophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut.* 2004 May;53(5):634-40
- 24.Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1626-35.
- 25.Mortensen MB, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Plagborg GJ, Hovendal C. Clinical impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in patients with upper gastrointestinal tract malignancies. A prospective study. *Endoscopy.* 2001 Jun;33(6):478-83.
- 26.Chang KJ, Soetikno RM, Bastas D, Tu C, Nguyen PT. Impact of endoscopic ultrasound combined with fine-needle aspiration biopsy in the management of esophageal cancer. *Endoscopy.* 2003 Nov;35(11):962-6.
- 27.Preston SR, Clark GW, Martin IG, Ling HM, Harris KM. Effect of endoscopic ultrasonography on the management of 100 consecutive patients with oesophageal and junctional carcinoma. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1220-4.

28.Chong AK, Romagnuolo J. Gender-related changes in the pancreas detected by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep;62(3):475.

29.Chong AK, Caddy GR, Desmond PV, Chen RY. Prospective study of the clinical impact of EUS. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep;62(3):399-405.

30. Jafri IH, Saltzman JR, Colby JM, Krims PE. Evaluation of the clinical impact of endoscopic ultrasonography in gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc.* 1996 Oct;44(4):367-70.

31.Pfau PR, Chak A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2002 Jan;34(1):21-8. Review.

32.Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):844-50.

33.Sakamoto J. Neoadjuvant chemotherapy: A standard treatment for locally advanced gastric cancer in the near future? *Gastric Cancer* 2003;6:131-133.

34.Ott K, Sendler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric Cancer* 2003;6:159-167

35.Chu KM, Kwok KF, Law S, Wong KH. A prospective evaluation of catheter probe EUS for the detection of ascites in patients with gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(4):471-4.

36.Yanai HI. EUS & endoscopy for staging depth of invasion on early gastric cancer. Pilot study. *Gastrointest Endosc* 1997;46:221-216.

37.Ginès A, Pellisé M, Fernández-Esparracxh G, Soria MT, Mata A, Membrillo A, et al. Endoscopic ultrasonography in patients with large gastric folds at endoscopy and biopsies negative for malignancy: predictors of malignant disease and clinical impact. *Am J Gastroenterol* 2006;101:64-69.

38.Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosa lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc* 2003;57:68-72

39.Tio TL, den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. Endoscopic ultrasonography of non- Hodgkin lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1986; 91: 401- 408.

40.Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 113: 14-27.

41.FischBach W, Dragosics B, Kolve- Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000;119:1191-202.

42.Nobre- Leitão C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by helicobacter pylori eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998; 91: 732-736.

43.Van Dam J, The role of endoscopic ultrasonography in monitoring treatment: response to chemotherapy in MALT lymphom. *Endoscopy* 1996; 25: 772-76.

44.Palazzo L, Roseau G, Gayet B, Vilgrain V, Belghiti J, Fekete F, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy*. 1993 Feb;25(2):143-50.

45.Akahoshi K, Chijiwa Y, Nakano I, Nawata H, Ogawa Y, Tanaka M,et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by endoscopic ultrasound. *Br J Radiol*. 1998 May;71(845):492-6.

46.Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1998;170:1315-22.

47.Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jun;61(7):854-61.

48.Bhutani MS, Gress FG, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Chak A, et al. The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2004 May;36(5):385-9.

49.Rosch T, Lorenz R, Zenker K, von Wichert A, Dancygier H, Hofler H, et al. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1992 Jul-Aug;38(4):460-7

50.Brugge WR, Lee MJ, Kelsey PB, Schapiro RH, Warshaw AL. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 1996 Jun;43(6):561-7.

51.Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc.* 2004 Sep;60(3):378-84.

52.Maluf-Filho F, Sakai P, Cunha JEM, Garrido T, Rocha M, Machado MCC, Ishioka S. Radial endoscopic ultrasound and spiral computed tomography in the diagnosis and staging of periampullary tumors. *Pancreatology* 2004;4:122-128.

53.Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1381-5.

54.Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumors. *Br. J. Surg.* 1999;86:1989-993.

55. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006;38:344-348
56. Kurol M, Forsberg L. Ultrasonography in the diagnosis of acute cholecystitis. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1984;25(5):379-83.
57. Dahan P, Andant C, Levy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholelithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996;38(2):277-81.
58. Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(3):267-269.
59. Mibagheri SA, Mohamadnejad M, Nasiri J, Vahid AA, Ghadimi R, Malekzadeh R. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of biliary microlithiasis in patients with normal transabdominal ultrasonography. *J Gastrointest Surg* 2005;9(7):961-4.
60. Liu CI, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51(1):28-31.
61. Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H. Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol*. 2005 Oct-Dec;42(4):239-43.
62. Demartines N, Eisner L, Schnabel K, Fried R, Zuber M, Harder F. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. *Arch Surg*. 2000 Feb;135(2):148-52.
63. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, Lam CM, Wong BC, Wong J. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;3(12):1238-44.

64. Napoleon B, Dumortier J, Keriven-Souquet O, Pujol B, Ponchon T, Souquet JC. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. *Endoscopy*. 2003 May;35(5):411-5.
65. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc*. 2001 Sep;54(3):316-24.
66. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):900-5.
67. Gress F, Schmitt C, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single centre experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):409-16.
68. Miller DA, Carrasco CH, Katz RL, Cramer FM, Wallace S, Charnsangavej C. Fine needle aspiration biopsy: the role of immediate cytologic assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Jul;147(1):155-8.
69. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer*. 1989 Feb 15;63(4):718-25.
70. Austin JH, Cohen MB. Value of having a cytopathologist present during percutaneous fine-needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Jan;160(1):175-7.
71. Palombini L, Fulciniti F, Vetrani A, De Rosa G, Di Benedetto G, Zeppa P, et al. Fine-needle aspiration biopsies of breast masses. A critical analysis of 1956 cases in 8 years (1976-1984). *Cancer*. 1988 Jun 1;61(11):2273-7.
72. Nasuti JF, Yu G, Boudousquie A, Gupta P. Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology*. 2000 Feb;11(1):18-31

- 73.Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, Erickson RA, Butler JA, Lin F, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc.* 1994 Nov-Dec;40(6):694-9.
- 74.Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997 Apr;112(4):1087-95
- 75.Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1289-94.
- 76.Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003 Oct;58(4):475-82. Review.
- 77.Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, Portis M, Gress F. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc.* 2001 Feb;53(2):189-92.
- 78.Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ, Schwartz DA, Clain JE, Vazquez-Sequeiros E, Wilson WR, Zinsmeister AR, Jondal ML. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003 May;57(6):672-8.
- 79.Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy.* 1995 Feb;27(2):171-7.
- 80.Chhieng DC, Jhala D, Jhala N, Eltoun I, Chen VK, Vickers S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a study of 103 cases. *Cancer.* 2002 Aug 25;96(4):232-9.
- 81.Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2000 Feb;51(2):184-90.

82. Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2002 Jun 25;96(3):174-80.

83. Pellisé M, Castells A, Ginès A, Solé M, Mora J, Castellvi-Bel S, et al. Clinical usefulness of *K-ras* mutational analysis in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by means of endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1299-1307.

84. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, Vallery S, DeWitt J, Sherman S, Collins E. Optimal Number of EUS-guided Fine Needle Aspiration Passes to Reach a Correct Diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:475-481.

85. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Review. Radiology*. 1991 Jan;178(1):253-8. Review.

86. Shah JN, Fraker D, Guerry D, Feldman M, Kochman ML. Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jun;59(7):923-4. No abstract available.

87. Paquin SC, Gariépy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2005 Apr;61(4):610-1.

88. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2002 May;55(6):669-73.

89. Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jan;59(1):33-7.

90. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA, Eltoun I, Chhieng DC, Crowe DR, et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology*. 2006 Feb;17(1):42-9.

91. Byrne MF, Gerke H, Mitchell RM, Stiffler HL, McGrath K, Branch MS, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions.. *Endoscopy*. 2004 Aug;36(8):715-9.
92. Lee JH, Topazian M. Pancreatic endosonography after Billroth II gastrectomy. *Endoscopy*. 2004 Nov;36(11):972-5.
93. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the evaluation of gallbladder masses. *Endoscopy*. 2005 Aug;37(8):751-4.
94. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA, Eltoun I, Chhieng DC, Crowe DR, et al. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology*. 2006 Feb;17(1):42-9.
95. Azuma T, Yoshikawa T, Araidai T, Takasaki K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg*. 2001 Jan;181(1):65-70.
96. Kimura K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K. Differential diagnosis of large-sized pedunculated polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography: a prospective study. *J Gastroenterol*. 2001 Sep;36(9):619-22.
97. Sadamoto Y, Oda S, Tanaka M, Harada N, Kubo H, Eguchi T, Nawata H. A useful approach to the differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder, utilizing an endoscopic ultrasound scoring system. *Endoscopy*. 2002 Dec;34(12):959-65.
98. Akatsu T, Aiura K, Shimazu M, Ueda M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, et al. M. Can endoscopic ultrasonography differentiate nonneoplastic from neoplastic gallbladder polyps? *Dig Dis Sci*. 2006 Feb;51(2):416-21.
99. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by

endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 1998 Jul;48(1):18-25.

100.Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V, Eloubeidi MA, Etamad R, Matsuda K, et al. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc.* 2001 Oct;54(4):441-7.

101.Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993 Nov;25(9):555-64.

102.Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. : *Gastrointest Endosc.* 1998 Jul;48(1):11-7.

103.Hastier P, Buckley MJ, Francois E, Peten EP, Dumas R, Caroli-Bosc FX, et al. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc.* 1999 Jun;49(6):705-9.

104.Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002 Apr;55(4):507-11.

105.Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography (EUS) and fine-needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001 Oct;33(10):824-31.

106.DeWitt J, McGreevy K, LeBlanc J, McHenry L, Cummings O, Sherman S. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):76-84.

107.Norton ID, Zheng Y, Wiersema MS, Greenleaf J, Clain JE, Dimagno EP. Neural network analysis of EUS images to differentiate between pancreatic malignancy and pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2001 Nov;54(5):625-9.

108. Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):927-36.
109. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, RPitman MB, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Lauwers GY. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J surg Pathol* 2005; 29(11):1464-71.
110. Levy MJ, Smyrk TC, Reddy RP, Clain JE, Harewood GC, Kendrick ML, et al. Endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy of the cyst wall for diagnosing cystic pancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Oct;3(10):974-9.
111. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc.* 1997 Mar;45(3):268-76.
112. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jun;53(7):722-7.
113. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc.* 2002 Oct;56(4):543-7.
114. Song MH, Lee SK, Kim MH, Lee HJ, Kim KP, Kim HJ, et al. EUS in the evaluation of pancreatic cystic lesions. *Gastrointestinal Endoscopy.* June 2003, Vol. 57 (7): 891-896
115. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997 Apr;112(4):1087-95.
116. Jacobson BC, Hirota WK, Goldstein JL, Leighton JA, Mallery JS, Waring JP, Baron TH, Faigel DO; American Society For Gastrointestinal Endoscopy. The role of EUS for evaluation of mediastinal adenopathy. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6):819-21.
117. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004 May;126(5):1330-6.

- 118.van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep;62(3):383-9. Review.
119. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc.* 2001 Apr;53(4):470-4
- 120.Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jul;98(7):1516-24.
- 121.Fockens P, Johnson TG, van Dullemen HM, Huibregtse K, Tytgat GN. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc.* 1997 Nov;46(5):412-6.
- 122.Ardengh JC, Della Libera E, Ferrari AP. Endosonography-guided drainage of pancreatic pseudocyst without gastric or duodenal compression. *Endoscopy.* 1998 Aug;30(6):S71-2. No abstract available.
- 123.Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, et al. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc.* 2004 Sep;60(3):385-9.
- 124.Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy.* 2006 Apr;38(4):344-8.
- 125.Yusuf TE, Baron TH. Endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts: results of a national and an international survey of ASGE members. *Gastrointest Endosc.* 2006 Feb;63(2):223-7
- 126.Burtin P, Cales P, Oberti F, Joundy N, Person B, Carpentier S, et al. Endoscopic ultrasonographic signs of portal hypertension in cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996 Sep;44(3):257-61.

127.Lee YT, Chan FK, Ching JY, Lai CW, Leung VK, Chung SC, et al. Diagnosis of gastroesophageal varices and portal collateral venous abnormalities by endosonography in cirrhotic patients. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):391-8.

128.Lee YT, Sung JJ, Yung MY, Yu AL, Chung SC. Use of color Doppler EUS in assessing azygos blood flow for patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc*. 1999 Jul;50(1):47-52.

129.Catalano MF. *Gastrointestestinal Endossonography* cap 21; 213-25; Farias AQ, 2006

130.Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT, Tumala IE, Lee YT, Lau JY, Chung SC. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1811-6.

131.Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Huang RL, Wang SJ, Chiang HT. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc*. 1999 Apr;49(4 Pt 1):428-36.

132.Irisawa A, Saito A, Obara K, Shibukawa G, Takagi T, Shishido H, et al. Endoscopic recurrence of esophageal varices is associated with the specific EUS abnormalities: severe periesophageal collateral veins and large perforating veins. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jan;53(1):77-84.

133.Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, Chiba T. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence. *Gastrointest Endosc*. 2002 Feb;55(2):197-203.

134.Seno H, Konishi Y, Wada M, Fukui H, Okazaki K, Chiba T. Improvement of collateral vessels in the vicinity of gastric cardia after endoscopic variceal ligation therapy for esophageal varices. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 May;2(5):400-4.

135.de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension report of the Baveno IV Consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76

136.Hansen EF, Bendtsen F, Brinch K, Moller S, Henriksen JH, Becker U. Endoscopic Doppler ultrasound for measurement of azygos blood flow. Validation against thermodilution and assessment of pharmacological effects of terlipressin in portal hypertension. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Mar;36(3):318-25.

137.Nishida H, Giostra E, Spahr L, Mentha G, Mitamura K, Hadengue A. Validation of color Doppler EUS for azygos blood flow measurement in patients with cirrhosis: application to the acute hemodynamic effects of somatostatin, octreotide, or placebo. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jul;54(1):24-30.

138.Lahoti S, Catalano MF, Alcocer E, Hogan WJ, Geenen JE. Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. *Gastrointest Endosc.* 2000 Mar;51(3):331-3.

139.de Paulo GA, Ardengh JC, Nakao FS, Ferrari AP. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc.* 2006 Mar;63(3):396-402; quiz 463.

140.Harewood GC. Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2005 Apr;100(4):808-16.

141.Harewood, GC, Wiersema, MJ, Nelson, H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:24.

142.Nelson, H, Petrelli, N, Carlin, A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583.

143.Delaney CP, Lavery IC, Brenner A, Hammel J, Senagore AJ, Noone RB, et al. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg.* 2002 Aug;236(2):203-7.

- 144.Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg.* 2002 May;194(5):584-90; discussion 590-1.
- 145.Hunerbein, M, Totkas, S, Moesta, KT, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001; 129:164;
- 146.Lohnert, MS, Doniec, JM, Henne-Bruns, D. Effectiveness of endoluminal sonography in the identification of occult local rectal cancer recurrences. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:483).
- 147.Sasaki Y, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Itoh A, Ando N, et al. The use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for investigation of submucosal and extrinsic masses of the colon and rectum. *Endoscopy.* 2005 Feb;37(2):154-60.
- 148.Williams TJ, Pratt JH. Endometriosis in 1,000 consecutive celiotomies: incidence and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1977 Oct 1;129(3):245-50.
- 149.Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989 Mar;16(1):193-219. Review.
- 150.Gordon RL, Evers K, Kressel HY, Laufer I, Herlinger H, Thompson JJ. Double-contrast enema in pelvic endometriosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Mar;138(3):549-52.
- 151.Canis M, Botchorishvili R, Slim K, Pezet D, Pouly JL, Wattiez A, Pomel C, Masson FN, Mage G, Chipponi J, Bruhat MA. Bowel endometriosis. Eight cases of colorectal resection]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(7):699-709. Review.
- 152.Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, Barakat H, Fauconnier A. [Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a "surgical classification"] *Gynecol Obstet Fertil.* 2003 Mar;31(3):197-206.

153.Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, et al. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Aug;24(2):175-9.

154.Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Aug;24(2):180-5.

155.Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: A Review of the Current Evidence. *Chest* 2003; 123; 137-146

156.Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003 Jan;123(1Suppl):147S-56S

157.Detterbeck FC, DeCamp MM Jr, Kohman LJ, Silvestri GA. Lung cancer. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003 Jan;123(1 Suppl):167S-75S.

158.Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, Hawes RH, Hoffman BJ, Durkalski V, Hennesey WS, Reed CE. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2001 Dec;72(6):1861-7

159.Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts S, Hoffman BJ, Hawes RH, Reed CE. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg.* 2004 May;77(5):1763-8.

160.Wallace MB, Woodward TA, Raimondo M. Endoscopic ultrasound and staging of non-small cell lung cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005 Jan;15(1):157-67, x. Review.

161.Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle

aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000;117:339-45; Chong et al. *Gastrointest Endosc* 2005;62(3):399-405.

162. Wildi SM, Hoda RS, Fickling W, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts SS, et al. Diagnosis of benign cysts of the mediastinum: the role and risks of EUS and FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58(3):362-8.

163. Pai KR, Page RD. Mediastinitis after EUS-guided FNA biopsy of a posterior mediastinal metastatic teratoma. *Gastrointest Endosc* 2005;62(6):980-1
Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, Rabe KF. Mediastinitis caused by EUS-FNA of a bronchogenic cyst. *Endoscopy* 2003;35(9):791-3.

164. Ryan AG, Zamvar V, Roberts SA. Iatrogenic candidal infection of a mediastinal foregut cyst following endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2002;34(10):838-9.

165. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004;36(5):397-401).

166. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M, Hoffman B, Hawes R, Chak A, et al. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc*. 1996 Oct;44(4):371-7.

167. Sahai AV, Siess M, Kapfer B, Ponchon T, Palazzo L, Yasuda K, et al. Endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal submucosal lesions: a cost minimization analysis with an international perspective. *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9):1989-95.

168. Mortensen MB, Ainsworth AP, Langkilde LK, Scheel-Hincke JD, Pless T, Hovendal C. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in patients with nonresectable upper gastrointestinal tract malignancies. *Surg Endosc*. 2000 Mar;14(3):278-81.

169. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct;74(4):1026-32.

170.Harewood GC, Wiersema MJ. Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr;97(4):874-82.

171.Gavin C. Harewood, M.D., Maurits J. Wiersema, M.D. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma *American Journal of Gastroenterology* Volume 96 Page 2651 - September 2001.

172.Catanzaro A, Richardson S, Veloso H, Isenberg GA, Wong RC, Sivak MV Jr, et al. Long-term follow-up of patients with clinically indeterminate suspicion of pancreatic cancer and normal EUS. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6):836-40.

173.Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. : *Gastrointest Endosc.* 2003 Apr;57(4):510-8.

174.Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES, Liebow M. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 2002 Feb;77(2):155-64.

175.Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs. mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy.* 1999 Nov;31(9):707-11.