

**Pillcam™ - Enteroscopia do intestino delgado
por capsula endoscópica em pacientes com
sangramento gastrointestinal obscuro.**

Documento principal para solicitação de
Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol de
procedimentos da ANS.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	7
1.1. Visão geral da doença: Sangramento Gastrointestinal de Origem Obscuro.....	7
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	11
3. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	14
4. PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
4.1. Objetivo	16
4.2. Metodologia	16
4.2.1 Pergunta norteadora da Pesquisa	16
4.3. Elaboração dos Critérios de Elegibilidade dos Estudos.....	17
4.4. Avaliação da Qualidade da evidência.....	18
4.5. Estratégias de busca.....	18
4.6. Resultados da busca Clínica realizada	20
4.7. Avaliação da qualidade	23
4.7.1 Resumo das principais revisões sistemáticas identificadas:	54
4.8. Resultados da busca econômica realizada	64
5. CAPACIDADE INSTALADA	72
6. ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DA ANS	74
6.1. Objetivo	74
6.2. População-alvo	74
6.3. Horizonte temporal da análise.....	74
6.4. Perspectiva	74
6.5. Comparadores	74
6.6. Taxa de desconto	75
6.7. Desfechos considerados.....	75
6.8. Estrutura do modelo econômico.....	75
6.9. Dados de eficácia.....	77
6.10. Uso de recursos e custos	78
6.11. Resultados	81
6.12. Análise de sensibilidade univariadas.....	83
7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	87
7.1. População elegível.....	87
7.2. Comparadores	88
7.3. Market share	89
7.4. Custos de tratamento.....	89
7.5. Análise de impacto orçamentário	90

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
REFERÊNCIAS.....	94
ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	99
ANEXO 2. DETALHAMENTOS DOS CUSTOS DE EVENTOS ADVERSOS	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Causas de sangramento gastrointestinal obscuro no intestino Delgado.	9
Tabela 2. Características das técnicas utilizadas para visualização do intestino Delgado.	14
Tabela 3. Questão de Pesquisa formulada no formato PICOTS.....	16
Tabela 4. Busca na Literatura, descritores e artigos encontrados.....	18
Tabela 5. Artigos Seleccionados para leitura completa.....	21
Tabela 6. Qualidade dos estudos seleccionados	23
Tabela 7. Qualidade dos estudo clínico randomizado seleccionado	25
Tabela 8. Principais resultados dos estudos avaliados.	54
Tabela 9. Artigos Seleccionados para leitura completa.....	64
Tabela 10. Custo da enteroscopia por capsula endoscópica.	78
Tabela 11. Custo da enteroscopia por “PUSH”	79
Tabela 12. Custo da enteroscopia por duplo balão	80
Tabela 13. Custos e variáveis de eventos adversos – aplicados no modelo.....	81
Tabela 14. Resultados de custo-efetividade de capsula endoscópica PILLCAM® vs. Tratamento padrão (enteroscopia por duplo balão).	82
Tabela 15. Resultados de custo-efetividade de capsula endoscópica PILLCAM® vs. Tratamento padrão (enteroscopia por “PUSH”).	82
Tabela 16. Parametros avaliados na análise de sensibilidade univariada	83
Tabela 27. População elegível ao tratamento.....	87
Tabela 23. Market share referência e projetado.	89
Tabela 24. Custo anual de tratamento por comparador.	90
Tabela 24. Cenário de custo anual por paciente - sem a incorporação de PILLCAM®	90
Tabela 25. Cenário de custo anual por paciente – Pós incorporação de PILLCAM®	91
Tabela 26. Análise de impacto orçamentário comparativa.	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem da capsula endoscópica PillCam® SB.....	12
Figura 2. Estrutura física da capsula endoscópica.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 3. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para o diagnóstico de pólipos do intestino delgado e tumores.	27
Figura 4. Fluxograma de randomização dos pacientes	28
Figura 5. Forest Plot da Eficácia diagnóstica relativo à cápsula endoscópica (CE) em comparação com enteroscopia por balão duplo (DBE)	30
Figura 6. Forest Plot do rendimento diagnóstico aumentado da enteroscopia por balão duplo (DBE) realizada após Cápsula Endoscópica (CE) positiva.	31
Figura 7. A abordagem de tratamento sugerida para o sangramento do intestino delgado evidente e oculto após endoscopia digestiva alta e colonoscopia sem identificação da origem do sangramento.	34
Figura 8. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para enteroscopia por duplo balão Enteroscópico na análise por paciente.	35
Figura 9. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para cápsula endoscópica na análise por paciente.	35
Figura 10. Fluxo de Diagnóstico de acordo com DBE realizado com base em uma estratégia dirigida por cápsula endoscópica ou uma combinação de estratégias envolvendo colonoscopia e gastroenteroscopia.	36
Figura 11. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e DBE (em todos os estudos).....	37
Figura 12. Forest Plot com dos rendimentos de CE e DBE sem combinação das duas abordagens de inserção. O rendimento da CE foi significativamente maior que o do DBE quando a combinação de duas abordagens não foi utilizada.....	38
Figura 16. Algoritmo com orientações sobre o uso da cápsula endoscópica e Duplo Balão Enteroscópico para a avaliação de sangramento gastrointestinal obscuro	41
Figura 17. Rendimento incremental em (%) de estudos individuais e dados agregados para o rendimento total com CE em comparação com DBE para todos os achados do intestino delgado.....	45
Figura 18. Análise de sensibilidade do rendimento incremental (%) de estudos individuais de alta qualidade e dados agrupados para todos os achados do intestino delgado na CE comparados com DBE em todos os pacientes estudados.....	46
Figura 19. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e Push Enteroscopia para todos os achados.....	49
Figura 20. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e Push Enteroscopia para achados clinicamente significativos	49
Figura 21. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE vs. procedimentos alternativos na doença do intestino delgado (população total).....	52
Figura 22. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica vs. procedimentos alternativos em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro.	53
Figura 23. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	64
Figura 24. Árvore de Decisão do estudo de Gerson e colaboradores.....	67
Figura 25. Diagrama de Markov para pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro. Os pacientes entram no modelo com sangramento obscuro.....	68
Figura 26. Número de registro das capsulas endoscopicas PILLCAM® com registro no Brasil... ..	72
Figura 27. Quantidade de estabelecimento.....	72
Figura 28. Quantidade de profissionais envolvidos.	73
Figura 29. Representação esquemática do Racional do Modelo.....	76
Figura 30. Representação esquemática do Racional do Modelo (Treeage inc).....	77
Figura 31. Gráfico de tornado (Pillcam® vs enteroscopia por “PUSH”)	84

Figura 32. Gráfico de tornado (Pillcam® vs enteroscopia por duplo balão) 85

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1. Visão geral da doença: Sangramento Gastrointestinal de Origem Obscuro.

O sangramento gastrointestinal de origem obscuro (SGO) é definido como sangramento persistente ou recorrente associado a achados negativos nas avaliações do trato gastrointestinal superior e inferior, por endoscopia digestiva, colonoscopia ou exames de imagem. (1)

OGIB pode ser classificado em sangramento visível ou oculto, dependendo da presença ou ausência de sangramento clinicamente evidente.(1) Quando classificado como evidente, é devido ao sangramento gastrointestinal ser visível (por exemplo, melena ou hematoquezia) e por se categorizar como ativo (ou seja, há evidências de sangramento contínuo) ou sangramento inativo. O OGIB quando é classificado como oculto, é por não apresentar evidências de sangramento gastrointestinal visível (por exemplo, anemia por deficiência, inexplicada, de ferro, podendo esta ser causada por suspeita de perda sanguínea gastro intestinal).(2)

O desconhecimento da etiologia do sangramento, em geral, se deve a lesões que não foram identificadas no esôfago, estômago e cólon durante a avaliação inicial. O sangramento não é detectado pela endoscopia convencional (endoscopia digestiva alta ou colonoscopia) por dois motivos: no momento do exame não havia sangramento (caráter intermitente do sangramento) ou evidência de sangramento anterior; o local do sangramento não foi abordado em virtude da limitação anatômica do intestino.(3)

A etiologia da hemorragia do intestino delgado tem relação com a idade do paciente, desta forma, o tipo de manifestação clínica, associado com a idade, define o tipo de abordagem diagnóstico, bem como o prognóstico e resultados terapêuticos. Os pacientes mais jovens são mais acometidos por pequenos tumores intestinais, divertículo de Meckel, lesão de Dieulafoy e doença de Crohn (DC). Os pacientes com mais de 40 anos são mais propensos a hemorragia decorrente de lesões vasculares, que incluem até 40% de todas as causas.(3)

Além disso, a hemorragia também pode ocorrer como consequência de lesões gastrointestinais induzidas por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.(3) Devido à incapacidade de se identificar o local do sangramento no intestino delgado por meio de exames de imagem, é pouco freqüente o diagnóstico precoce deste tipo de sangramento.(1) O tempo médio estimado para

o diagnóstico diferencial do paciente portador de sangramento de origem obscura é de 2 anos, variando de 1 mês a 8 anos.(1)

Dos casos não esclarecidos, o sangramento, a grande maioria, tem origem no intestino delgado (90%) e nos 10% restantes dos pacientes a lesão não foi detectada à endoscopia ou colonoscopia por motivo de falha técnica ou lesão inaparente. O sangramento gastrointestinal de origem obscura é uma forma clínica relativamente comum, com ocorrência em torno de 100 episódios/100.000 pessoas/ano (4) e representa cerca de 5% de todos os casos de sangramento gastrointestinais nos quais a origem presumida seja o intestino delgado o que levou à proposição de um novo termo para designar esta condição: “sangramento intestinal médio” (SIM) utilizado para descrever o sangramento que ocorre entre a papila e a válvula ileocecal. (5)

O diagnóstico da origem do sangramento em pacientes com hemorragia digestiva de origem obscura é um grande desafio e os critérios e algoritmos de investigação ainda estão em consolidação. O diagnóstico e tratamento é particularmente desafiador pela extensão e complexidade das alças do intestino delgado e consequentemente pela necessidade de realização de repetidos exames endoscópicos e estudos de imagem. (6) A ausência do diagnóstico etiológico inviabiliza a instituição do tratamento correto, sujeitando os pacientes a múltiplas transfusões de sangue e internações recorrentes (em média 5 por paciente). As técnicas convencionais como o estudo radiológico com bário, a endoscopia digestiva e até mesmo técnicas de medicina nuclear e angiografia podem se mostrar limitadas.(1,7)

Os sintomas observados podem ajudar a direcionar o plano de investigação diagnóstico, assim a ocorrência de hematêmese indica hemorragia digestiva alta, enquanto a melena sugere sangramento em qualquer lugar do trato intestinal. A hematoquezia, por sua vez, sugere hemorragia digestiva baixa ou ainda uma condição de hemorragia digestiva superior associada ao trânsito intestinal rápido. (6)

O sangramento gastrointestinal de origem obscura pode surgir a partir de lesões em qualquer local do trato gastrointestinal, embora ocorra majoritariamente no intestino delgado e inclua predominantemente lesões vasculares. (8) Sua etiologia é variada e pode depender dentre outros fatores da idade do paciente. (1)

A sistematização diagnóstica pelo uso da cápsula endoscópica (CE) e a enteroscopia assistida pode abreviar o tempo despendido para o estabelecimento do efetivo diagnóstico, melhorando o prognóstico e reduzindo os gastos associados à repetição de procedimentos, internações e transfusões de sangue.

A Tabela 1 mostra as principais causas associadas ao sangramento gastrointestinal obscuro no intestino delgado. (1)

Tabela 1. Causas de sangramento gastrointestinal obscuro no intestino Delgado.

Em pacientes com menos de 40 anos
Tumores
Divertículo de Meckel
Lesão de Dieulafoy
Doença de Crohn
Doença celíaca
Em pacientes com 40 anos ou mais
Angiectasia
Enteropatia anti-inflamatória não-esteróide
Doença celíaca
Causas Incomuns
Hemobilia
Hemosuccus pancreaticus
Fístula aortoentérica

De acordo com as informações do Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED Gestão 2009-2010 (9) o tempo médio estimado para o diagnóstico diferencial do paciente portador de sangramento gastrointestinal de origem obscura é de 2 anos, variando de 1 mês a 8 anos. Por outro lado, a ausência do diagnóstico etiológico inviabiliza a instituição de terapêutica resolutiva, implicando, desta forma, múltiplas transfusões sanguíneas e repetidas internações.

A dificuldade técnica da abordagem endoscópica ao intestino delgado certamente explica o maior número de procedimentos diagnósticos neste grupo de pacientes, além do que estes apresentaram pior prognóstico quando comparados a portadores de Hemorragia Digestiva Alta e a portadores de Hemorragia Colônica, assim para abreviar o diagnóstico etiológico é muito importante a avaliação propedêutica padronizada que leve em consideração a história pregressa, faixa etária ao início dos sintomas, história familiar, forma de apresentação e repercussão no seu estado clínico, visando a instituição de terapêutica específica o mais breve possível, minimizando desta forma repercussões para o paciente e, possivelmente, melhorando seu prognóstico.

As diretrizes clínicas atuais apoiam o uso da cápsula endoscópica (CE) como procedimento de escolha para o diagnóstico da hemorragia intestinal de origem obscura após resultados negativos das endoscopias superiores e inferiores, pois se trata de tecnologia sensível para determinar a etiologia da hemorragia intestinal de origem obscura e sua sensibilidade tende a ser maior do que para outras modalidades.

Esta tecnologia não deve substituir inteiramente outras modalidades diagnósticos, mas deve ser usada como ferramenta de triagem, orientando decisões sobre a necessidade de investigação complementar, ou ainda, como ferramenta adicional a outras modalidades diagnósticos baseadas na experiência da equipe médica e disponibilidade institucional. (9)

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

A cápsula endoscópica (CE) é conhecida também como cápsula videoendoscópica, endoscópio em cápsula, endoscópio-cápsula, endoscópio encapsulado, videocápsula endoscópica ou videocâmera endoscópica. (10)

Sua principal indicação é a geração de imagens de áreas do intestino delgado inacessíveis por meio de endoscopia digestiva alta ou inferior e o diagnóstico etiológico e topográfico do sangramento obscuro do intestino delgado após a exclusão do sítio de sangramento no trato digestivo alto e nos cólons, por meio de Endoscopia Digestiva Alta e Colonoscopia.

A invenção da endoscopia de fibra óptica possibilitou a visualização de todo o estômago, do intestino delgado superior e do cólon. Os procedimentos usados para examiná-los como gastroscopia, endoscopia do intestino delgado e colonoscopia, respectivamente, causam desconforto, pois exigem que cabos flexíveis e relativamente largos sejam empurrados para dentro do intestino - esses cabos transportam luz por feixes de fibra óptica, energia e sinais de vídeo. A endoscopia do intestino delgado, em particular, é limitada por problemas de desconforto e limitações de quão longe os enteroscópios podem avançar para o intestino delgado. Existia uma necessidade clínica de métodos melhorados de examinar o intestino delgado e o cólon, especialmente em pacientes com sangramento gastrointestinal recorrente.

O desenvolvimento de uma cápsula para imagiologia do cólon pode levantar questões semelhantes às que surgiram com a colonoscopia “virtual”, particularmente no que diz respeito ao papel da PillCam na detecção ou rastreamento de doença colorretal.



Fonte: Informações do fabricante - medtronic

Figura 1. Imagem da capsula endoscópica PillCam® SB.

A capsula diagnóstico Pillcam™, trata-se de um método não invasivo de investigação diagnóstico, no qual uma cápsula descartável (11-30 mm), deglutida pelo pacientes e contendo uma minicâmera, uma fonte luminosa e um transmissor, transmite imagens (via wireless) para um gravador enquanto transita no tubo digestivo. Usando uma lente de curta distância focal, as imagens são obtidas quando a janela óptica da cápsula passa pela parede do intestino, sem a necessidade de insuflação de ar no lúmen do intestino. O endoscópio de cápsula é impulsionado pelo peristaltismo através do trato gastrointestinal e não requer uma força externa para impulsioná-lo através do intestino.

As imagens de vídeo são transmitidas por radiofrequência que integram com um transmissor de vídeo muito pequeno, com saída de potência, eficiência e largura de banda suficientes na cápsula para permitir a captura de imagens, e a intensidade do sinal é usada para calcular a posição da cápsula no corpo. Assim as imagens são armazenadas em um gravador portátil. Este sistema permite mais de 5 horas de gravação contínua. O paciente não precisa ficar confinado a um ambiente hospitalar durante o exame e está livre para continuar sua rotina diária.

A CE está contra-indicada em pacientes portadores de obstrução intestinal ou naqueles que apresentam impossibilidade de deglutir a cápsula. Para a ingestão da CE, é necessário um jejum prévio de 8 a 10 horas.

A preparação do intestino delgado é importante e, para melhorar a visualização da mucosa, é recomendado o uso de medicamentos para limpar o intestino e melhorar a visualização da

parede intestinal 20 minutos antes da deglutição. (10,11) A administração da CE é ambulatorial e não requer sedação, permitindo que o paciente realize suas atividades diárias normalmente. Após 1 – 2 horas da ingestão, o paciente pode ingerir líquidos e, após 4 horas, pode fazer uma refeição leve. (11) A CE é excretada juntamente com as fezes do paciente.

Depois de ser ingerida com água, a CE obtém imagens do trato gastrointestinal e as envia, junto com os sinais de controle apropriados, ao gravador, uma unidade portátil externa que o paciente usa ao redor da cintura para captar e armazenar as imagens transmitidas pela CE. (11) A transmissão das imagens ocorre por meio de oito sensores conectados ao abdômen do paciente. Oito horas de duração geram 50 mil imagens. (3)

As reações adversas mais comuns associadas ao procedimento com a CE são dores abdominais, náuseas, vômitos e retenção da cápsula. (12)

O tempo médio de trânsito gástrico foi de 80 min, faixa de 17 a 280 minutos; tempo médio de trânsito do intestino delgado foi de 90 min, intervalo de 45 a 140 min; o tempo de boca-evacuação foi de 24 h, variando de 10 a 48 h. Imagens de alta qualidade foram recebidas durante as transmissões de vídeo, com duração de até 6 horas. (13)

3. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Atualmente, várias técnicas são utilizadas para o diagnóstico de pacientes com SGO. Endoscopias repetidas frequentemente identificam lesões/sangramentos que não puderam ser detectados ou que não foram percebidos inicialmente. De modo semelhante, colonoscopias repetidas também podem detectar o motivo de sangramento oculto. (3)

A enteroscopia (push endoscopy) constitui a inserção de um endoscópio longo diretamente no jejuno por via oral, que pode avançar até 150 cm após o ângulo de Treitz. Esse método é seguro e apresenta um rendimento diagnóstico de 38% - 75%. O padrão ouro adotado para exame completo do intestino delgado é a enteroscopia intraoperatória, que permite tratamento e diagnóstico histológico, contudo, o caráter invasivo e as complicações decorrentes limitam o seu uso. (14) Sociedades médicas abordam que o uso da enteroscopia intraoperatória é somente em último caso, ou seja, após a utilização de outras técnicas diagnósticas, tal fato se deve a alta taxa de mortalidade envolvida na técnica.

Outro método utilizado é a enteroscopia com duplo balão (EDB), que é uma técnica de endoscopia que permite explorar, retirar amostras e intervir diretamente nas lesões em qualquer região do intestino delgado. Pode ser realizada tanto pela boca (via anterógrada) como pelo ânus (via retrógrada). O equipamento é capaz de se adaptar a todo o intestino delgado e possui rendimento diagnóstico de 43% – 60%. (10) O quadro 1 apresenta características de algumas técnicas empregadas para o diagnóstico de doenças do intestino delgado.

Tabela 2. Características das técnicas utilizadas para visualização do intestino Delgado.

	Enteroscopia por impulsão	Enteroscopia por sonda	Enteroscopia intraoperatória	Enteroscopia por Duplo balão (EDB)
Rendimento diagnóstico	13%-78%	26%-77%	70%-100%	43%-60%
Invasividade	Invasiva	Muito invasiva	Muito invasiva	Invasiva
Incômodo para o paciente	Moderado	Severo	Extremo	Moderado
Condições para realização do exame	Paciente internado ou em consulta externa	Paciente internado	Paciente internado	Paciente internado ou em consulta externa

Visualização do intestino delgado	15-160° após o ângulo de Treitz	Todo o intestino delgado	Todo o intestino delgado	Todo o intestino delgado
Possibilidade de tratamento	Sim	Não	Sim	Sim
Possibilidade de biópsia	Sim	Não	Sim	Sim
Necessidade de sedação ou anestesia	Sim (leve)	Sim (moderada)	Sim (elevada)	Sim (leve)
Duração do exame	15-45 minutos	4 horas, em média	30-75 minutos	2 horas, em média
Complicações e limitações	Pouco frequentes: dor abdominal, pancreatite aguda, síndrome de Mallory-Weiss com sangramento profuso e cortes faringoesofágicos	Pouco frequentes: epistaxis, perfuração, sangramento e infecção	Complicações: 0-52% Laceração da mucosa, hematomas, perfuração, isquemia, obstrução, infecção, etc. Mortalidade: até 11%	Pouco frequentes: dor abdominal, pancreatite, necrose intestinal

Fonte: adaptado de Varela et al, 2006. (10)

4. PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1. Objetivo

Avaliar o rendimento diagnóstico da Cápsula Endoscópica comparando com Duplo Balão Enteroscópico, “Push and Pull” Enteroscopia, Colonografia em pacientes com Sangramento gastrointestinal Obscuro.

4.2. Metodologia

Trata se um Parecer Técnico Científico (PTC) cujos procedimentos adotados integram a recomendações propostas pela Diretriz Metodológica para elaboração de parecer técnico científico do ministério da saúde.(15) Sendo assim, as etapas para elaboração desta revisão foram: Formulação da pergunta de pesquisa, descrição da estratégia de busca, busca de revisões sistemáticas e estudos clínicos publicados cuja questão de pesquisa seja semelhante; elaboração dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos selecionados, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, extração dos dados, análise e síntese dos resultados relevantes, apresentação dos resultados, interpretação limitação e aplicabilidade dos resultados.

4.2.1 Pergunta norteadora da Pesquisa

A questão de Pesquisa formulada no presente PTC integrou a primeira etapa na elaboração deste estudo, sendo o alicerce da busca das publicações. Nesta etapa seguiu-se a recomendação da Diretriz Metodológica para elaboração de parecer técnico científico do ministério da saúde, (15) onde se faz necessário a inclusão da estratégia de PICOS (P:população; I:intervenção; C:comparador; O:desfecho; S:tipo de estudo;) que se encontra detalhada na Tabela 3.

Tabela 3. Questão de Pesquisa formulada no formato PICOTS

Acrônimo	Componente	Definição
P	População	Pacientes com Sangramento Gastrointestinal Obscuro

I	Intervenção	Cápsula Endoscópica
C	Comparador	Duplo Balão Enteroscópico, “Push and Pull” Enteroscopia, Colonografia
O	Desfecho	Rendimento Diagnóstico (Diagnostic Yield)
S	Tipo de estudo	Revisão Sistemática com e sem metanálise e Estudo Clínico Randomizado. Econômicos

Deste modo formulou se a seguinte pergunta: *“O rendimento diagnóstico da Cápsula Endoscópica em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro é superior ao Duplo Balão Enteroscópico, “Push and Pull” Enteroscopia, Colonografia demonstrado por meio de estudos de Revisão Sistemática com ou sem metanálise e estudos clínicos randomizados?”*

4.3. Elaboração dos Critérios de Elegibilidade dos Estudos

Critérios de inclusão

No presente estudo foram incluídos os estudos que atenderam aos seguintes critérios:

- **Tipo de estudo:** revisão sistemática com ou sem metanálise e estudos clínicos randomizados com pergunta de pesquisa seja semelhante
- **Tipo de Participante:** Pacientes com Sangramento Gastrointestinal Obscuro (OGIB)
- **Tipo de intervenção:** Cápsula Endoscópica, Duplo Balão Enteroscópico, “Push and Pull” Enteroscopia, Colonografia.
- **Tipo de desfecho:** rendimento diagnóstico

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos sem metodologia definida de revisão sistemática ou Estudos clínicos randomizados.

4.4. Avaliação da Qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.(15)

4.5. Estratégias de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2019 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo 1).

Tabela 4. Busca na Literatura, descritores e artigos encontrados.

PUBMED

• BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

("gastrointestinal haemorrhage"[All Fields] OR "gastrointestinal hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("gastrointestinal"[All Fields] AND "hemorrhage"[All Fields]) OR "gastrointestinal hemorrhage"[All Fields]) AND ("capsule endoscopy"[MeSH Terms] OR ("capsule"[All Fields] AND "endoscopy"[All Fields]) OR "capsule endoscopy"[All Fields]) AND (("double-balloon enteroscopy"[MeSH Terms] OR ("double-balloon"[All Fields] AND "enteroscopy"[All Fields]) OR "double-balloon enteroscopy"[All Fields] OR ("double"[All Fields] AND "balloon"[All Fields] AND "enteroscopy"[All Fields]) OR "double balloon enteroscopy"[All Fields]) OR ("colonography, computed tomographic"[MeSH Terms] OR ("colonography"[All Fields] AND "computed"[All Fields] AND "tomographic"[All Fields]) OR "computed tomographic colonography"[All Fields] OR ("colonography"[All Fields] AND "computed"[All Fields] AND "tomographic"[All Fields]) OR "colonography, computed tomographic"[All Fields]))

Resultados: 139 títulos.

• BUSCA ECONÔMICA

((((((((((((((((((("Economics"[Mesh]) OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost Allocation"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Cost Control"[Mesh]) OR "Cost Savings"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR "Cost Sharing"[Mesh]) OR "Deductibles and Coinsurance"[Mesh]) OR "Medical Savings Accounts"[Mesh]) OR "Health Care Costs"[Mesh]) OR "Direct Service Costs"[Mesh]) OR "Drug Costs"[Mesh]) OR "Employer Health Costs"[Mesh]) OR "Hospital Costs"[Mesh]) OR "Health Expenditures"[Mesh]) OR "Capital Expenditures"[Mesh]) OR "Value of Life"[Mesh]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Fees and Charges"[Mesh]) OR "Budgets"[Mesh]) OR "Technology, High-Cost"[Mesh])) AND (((("Gastrointestinal Hemorrhage" OR "Hemorrhage, Gastrointestinal" OR "Gastrointestinal Hemorrhages" OR "Hematochezia" OR "Hematochezias") AND ("Capsule Endoscopy" OR "Capsule Endoscopies" OR "Endoscopies, Capsule" OR "Endoscopy, Capsule" OR "Wireless Capsule Endoscopy" OR "Capsule Endoscopies, Wireless" OR "Capsule Endoscopy, Wireless" OR "Endoscopies, Wireless Capsule" OR "Endoscopy, Wireless Capsule" OR "Wireless Capsule Endoscopies" OR "Video Capsule Endoscopy" OR "Capsule Endoscopies, Video" OR "Capsule Endoscopy, Video" OR "Endoscopies, Video Capsule" OR "Endoscopy, Video Capsule" OR "Video Capsule Endoscopies") AND ("Double-Balloon Enteroscopy" OR "Double Balloon Enteroscopy" OR "Double-Balloon Endoscopies" OR "Endoscopies, Double-Balloon" OR "Enteroscopy, Double-Balloon" OR "Push-and-Pull Enteroscopy" OR "Endoscopies, Push-and-Pull" OR "Enteroscopy, Push-and-Pull" OR "Push and Pull Enteroscopy" OR "Push-and-Pull Endoscopies" OR "Colonography, Computed Tomographic" OR "Virtual Colonoscopy" OR "Computed Tomographic Colonography" OR "Colonoscopy, Virtual" OR "CT Colonography" OR "Colonography, CT"))

Resultados: 5 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

(gastrointestinal hemorrhage) AND (capsule endoscopy) AND ((double-balloon enteroscopy) OR (colonography, computed tomographic)) AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS"))

Resultado: 5 títulos.

- **BUSCA ECONÔMICA**

(tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economía da Farmácia" OR "Economía da Farmacologia" OR "Economía Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")))) AND (tw:((gastrointestinal hemorrhage) AND (capsule endoscopy) AND ((double-balloon enteroscopy) OR (colonography, computed tomographic))))

Resultado: 7 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(capsule endoscopy) OR (pillcam)

Resultados: 84 títulos.

- **BUSCA ECONOMICA**

((capsule endoscopy) OR (pillcam)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA

Resultados: 59 títulos.

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

('obscure gastrointestinal bleeding'/exp OR 'gastrointestinal hemorrhage'/exp) AND ('capsule endoscopy'/exp OR 'capsule endoscopy' OR 'capsule enteroscopy' OR 'wireless capsule endoscopy' OR 'wireless capsule enteroscopy') AND ('push enteroscopy'/exp OR 'push enteroscopy' OR 'double balloon enteroscopy'/exp OR 'double balloon endoscopy' OR 'double balloon enteroscopy' OR 'double-balloon endoscopy' OR 'double-balloon enteroscopy' OR 'push-and-pull

endoscopy' OR 'push-and-pull enteroscopy' OR 'intraoperative enteroscopy'/exp OR 'colonography'/exp) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort' OR 'case control study'/exp OR 'case control study' OR 'case-control studies' OR 'case-control study' OR 'control study, case' OR 'matched case control' OR 'matched case control studies' OR 'matched case control study' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 186 títulos.

- **BUSCA ECONOMICA**

('obscure gastrointestinal bleeding'/exp OR 'gastrointestinal hemorrhage'/exp) AND ('capsule endoscopy'/exp OR 'capsule endoscopy' OR 'capsule enteroscopy' OR 'wireless capsule endoscopy' OR 'wireless capsule enteroscopy') AND ('push enteroscopy'/exp OR 'push enteroscopy' OR 'double balloon enteroscopy'/exp OR 'double balloon endoscopy' OR 'double balloon enteroscopy' OR 'double-balloon endoscopy' OR 'double-balloon enteroscopy' OR 'push-and-pull endoscopy' OR 'push-and-pull enteroscopy' OR 'intraoperative enteroscopy'/exp OR 'colonography'/exp) AND ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Resultados: 29 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Hemorrhage]
#2 MeSH descriptor: [Capsule Endoscopy]
#3 MeSH descriptor: [Double-Balloon Enteroscopy]
#4 MeSH descriptor: [Colonography, Computed Tomographic]
#5 #3 OR #4
#6 #1 AND #2
#7 #6 AND #5

Resultados: 1 títulos.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

4.6. Resultados da busca Clínica realizada

Foram selecionados 415 artigos potencialmente relevantes encontrados nas bases de dados. (Figura 1). Foram excluídas as duplicidades dos artigos 377 e depois aplicados os critérios de elegibilidade durante a leitura dos títulos e resumos, restaram 38 artigos. Ao final, após leitura completa, foram selecionados 11 artigos para a elaboração deste trabalho.

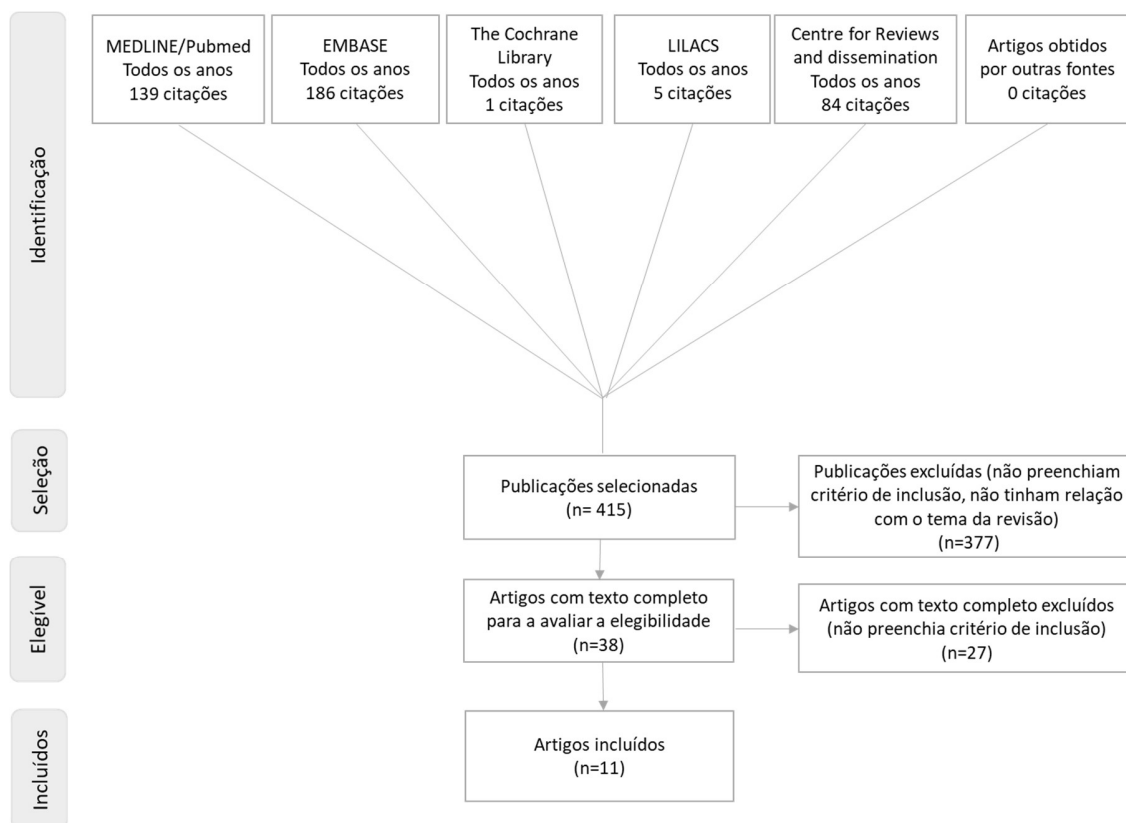


Figura 2 - Fluxograma da seleção de publicações

Os artigos selecionados após leitura completa estão descritos na Tabela 5, identificados por autores, periódico e ano.

Tabela 5. Artigos Selecionados para leitura completa

Autores	Periódico	Ano
Sulbaran <i>et al</i> (16)	Endoscopy international open	2016
Segaraja- (17) Singam <i>et al</i>	Canadian journal of gastroenterology & hepatology	2015
Teshima <i>et al</i> (18)	Journal of Gastroenterology and Hepatology	2011
Wang <i>et al</i> (19)	Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology	2013
Brito <i>et al</i> (20)	World Journal of Gastrointestinal Endoscopy	2018
Chen <i>et al</i> (21)	World journal of gastroenterology	2007
Westerhof <i>et al</i> (22)	The Netherlands journal of medicine	2009

Varela et al (23)	J Clin Gastroenterol	2008
Pasha et al (24)	Clinical Gastroenterology and Hepatology	2008
Triester et al(25)	American Journal of Gastroenterology	2005
Marmo et al (26)	Aliment Pharmacol Ther	2005

4.7. Avaliação da qualidade

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (15)

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de rendimento e segurança pode ser visualizada na Tabela 6.

Tabela 6. Qualidade dos estudos selecionados

Parâmetro	Sulbaran et al (16)	Teshima et al (18)	Wang et al (19)	Brito et al (20)	Chen et al (21)	Westerhof et al (22)	Varela et al, (23)	Pasha et al (24)	Trister et al (25)	Marmo et al (26)
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	sim	Sim	Sim	sim	Sim	Parcial	Parcial	sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	sim	sim	Sim	Parcial	sim	Não	Sim	Parcial	Sim	Parcial
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	sim	sim	Parcial	sim	Parcial	Sim	Sim	Não	Não	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	sim	sim	Sim	sim	Parcial	Parcial	sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Parcial	sim	Sim	sim	sim	Parcial	Parcial	sim	Sim	Sim
O estudo apresentou	Sim	sim	sim	sim	sim	sim	Sim	sim	Sim	Sim

estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?										
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante cl clinicamente?	sim	Sim	Sim	sim	sim	sim	Parcial	Parcial	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não	sim	Não	sim	Não	Não	sim	Sim	Não	Não

Para avaliação da qualidade do estudo clínico randomizado selecionado (17) foi usado a ferramenta de Avaliação de risco de viéses da Cochrane (27)

Tabela 7. Qualidade dos estudo clínico randomizado selecionado

Geração de Sequência Randomizada	
Alocação Aleatória	
Cegamento dos Pacientes	
Cegamento dos Avaliadores	
Desfechos Intermediários	
Relatos Seletivos	
Outros Viéses	

Alto Risco de Viés; Baixo Risco de Viés; Risco indeterminado

Descrição dos artigos selecionados:

Sulbaran *et al*, 2016

Sulbaran e colaboradores (16) avaliaram através de uma revisão sistemática com metanálise, seguindo a metodologia PRISMA como protocolo para realização do estudo e registrado no Prospero. Critérios de elegibilidade para inclusão dos estudos foram estudos comparativos em que as Enteroscopia Assistida por Overtube (EOA) e Cápsula Endoscópica (CE) foram realizadas para diagnosticar a doença do intestino delgado em pacientes com Sangramento Gastrointestinal Obscuro (OGIB). A pesquisa foi realizada utilizando o Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane buscando por artigos publicados até novembro de 2014. Foram excluídos estudos que não apresentassem informações específicas sobre os resultados de EOA e CE, incluíssem menos de cinco pacientes ou fosse relatos de casos, resumos ou artigos de revisão. Participaram do Estudo os pacientes que receberam o diagnóstico de OGIB, polipose gastrointestinal, anemia, dor abdominal crônica, diarréia ou suspeita de massa anormal. Como Intervenções, foram utilizados estudos que compararam EOA,

incluindo Duplo Balão Enteroscópico (DBE), Simples Balão Enteroscópico (SBE) e Endoscópico em Espiral (SE) com CE. Os desfechos medidos foram para resultados verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos que foram cuidadosamente extraídos dos estudos incluídos na revisão. As condições primárias foram sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (PLR) e razão de verossimilhança negativa (NLR) de EOA e as taxas de concordância e discordância entre EOA e CE para o diagnóstico de pólipos do intestino delgado e tumores em formação.

A revisão incluiu 15 estudos totalizando 821 pacientes e foi realizado uma Metanálise dos resultados com avaliação do risco de vieses nos estudos individuais. Dois revisores trabalharam independentemente com confiabilidade adequada para medir o risco de viés na avaliação e validar a elegibilidade dos estudos. Os dados foram avaliados com o QUADAS-2 (Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstico para avaliar o risco de viés e aplicabilidade).

Para medidas de desfechos primários foram usados as medidas de sensibilidade, especificidade, Razão de Verossilhança Positiva (PLR) e Razão de Verossilhança Negativo (NLR) bem como a probabilidade pré-teste para o diagnóstico de pólipos do intestino delgado e tumores. As taxas de concordância e discordância entre EOA e CE para o diagnóstico de pólipo do intestino delgado e tumores também foram avaliadas.

A sensibilidade agrupada, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa foram os seguintes: 0,89 (95% intervalo de confiança [IC] 0,84-0,93), com heterogeneidade $\chi^2 = 41,23$ ($P = 0,0002$) e inconsistência (I^2) = 66,0% ; 0,97 (IC95% 0,95-0,98), com heterogeneidade $\chi^2 = 45,27$ ($P = 0,07$) e inconsistência (I^2) = 69,1%; 16,61 (IC95% 3,74-73,82), com heterogeneidade Cochrane $Q = 225,19$ ($P < 0,01$) e inconsistência (I^2) = 93,8%; e 0,14 (IC95% 0,05–0,35), com heterogeneidade Q de Cochrane = 81,01 ($P < 0,01$) e inconsistência (I^2) = 82,7%, respectivamente. O resultado foi demonstrado por uma curva resumida - Curva Roc (receiver operator characteristic curve) cuja a área sob a curva (AUC) foi de 0,97.

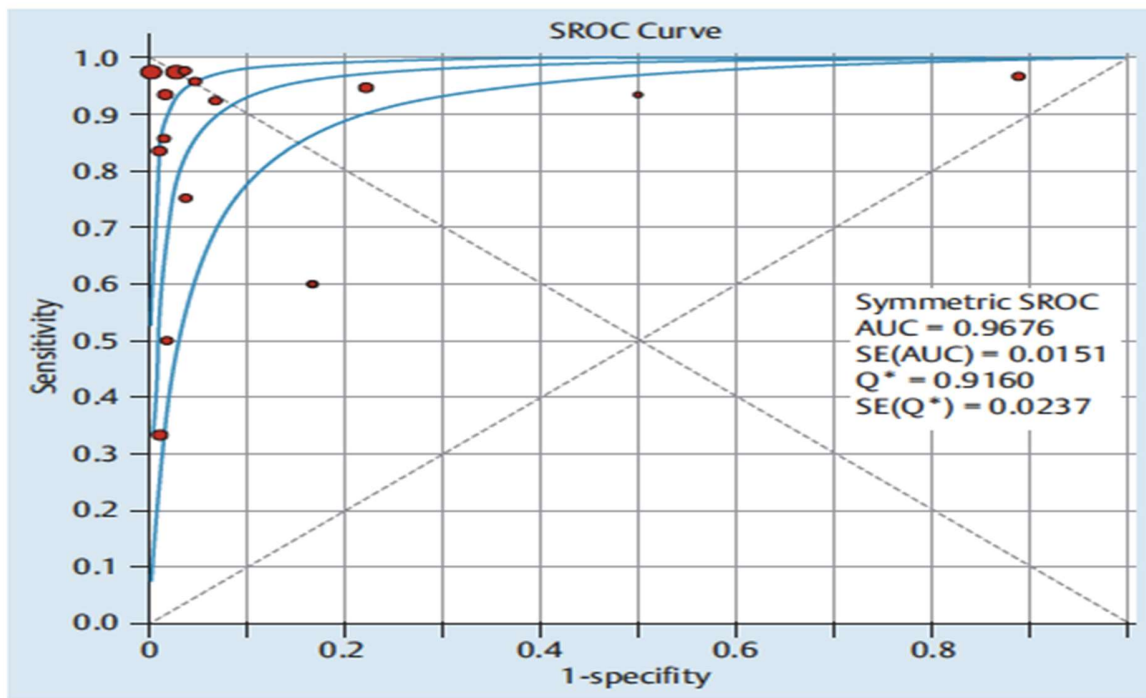


Figura 2. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para o diagnóstico de pólipos do intestino delgado e tumores.

O resultado demonstrou uma alta concordância entre o teste de acurácia diagnóstica entre o Duplo Balão Enteroscópico e a Cápsula Endoscópica, sugerindo que os dois métodos podem ser complementares. Dentre as Cápsulas Endoscópicas a mais utilizada foi a cápsula Pillcam.

Segarajasingam *et al*, 2015

Segarajasingam e colaboradores (17) compararam através de um estudo randomizado o rendimento diagnóstico e a avaliação clínica em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro (OGIB) comparando a Cápsula Endoscópica (CE) com Push Enteroscopia (PE). Pacientes com OGIB e esofagogastroduodenoscopias e colonoscopias negativas foram aleatoriamente designados para Cápsula Endoscópica ou PE e seguidos por 12 meses. Os resultados incluíram rendimento diagnóstico, sangramento agudo ou crônico, utilização de recursos da saúde. Outros objetivos foram determinar o perfil de segurança e as taxas de crossover das respectivas modalidades de imagem.

Foram randomizados 79 pacientes seguindo o esquema de randomização abaixo:

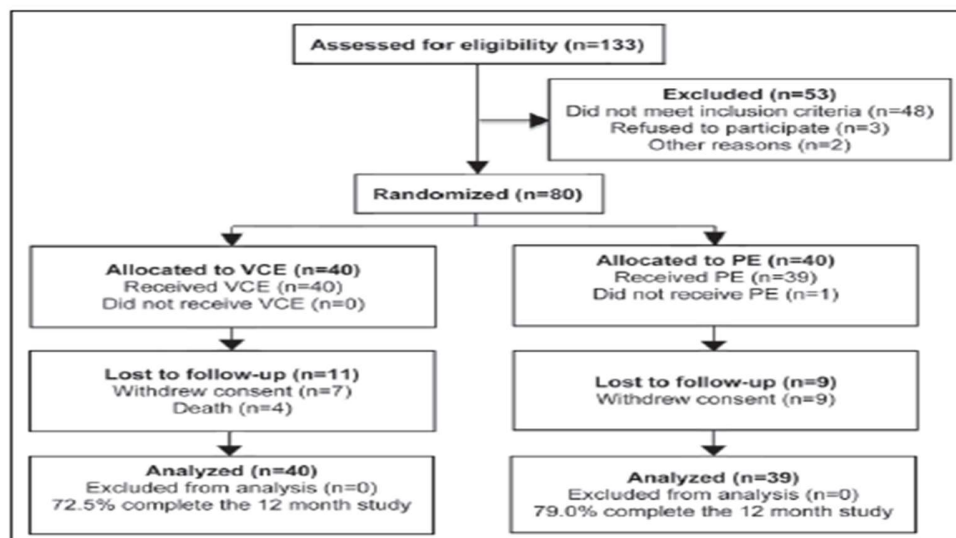


Figura 3. Fluxograma de randomização dos pacientes

Como desfecho primário foram medidas as taxas de detecção de lesões em diagnósticos iniciais que mostraram ≥ 1 lesão detectada na maioria dos pacientes, a CE detectou lesões (independentemente do sangramento) em mais pacientes que PE (72,5% versus 48,7%; $P = 0,03$) e também em mais locais por paciente ($1,9 \pm 1,8$ versus $0,6 \pm 0,7$, respectivamente; $P < 0,01$). Além disso, enquanto o rendimento diagnóstico foi comparável entre as duas modalidades em relação ao estômago e duodeno, mais pacientes tinham lesões detectadas no jejuno por CE do que por PE (57,5% versus 12,8%; $P < 0,01$). A CE também detectou lesões no íleo e cólon (regiões não atingido pelo PE) para os quais não foram feitas comparações.

No geral, as lesões identificadas pela CE foram mais prováveis de serem consideradas causas de sangramento do que aquelas identificadas pelo PE (79,3% versus 35,0%; $P = 0,01$; certo: 17,2% versus 0,0%; $P = 0,05$). Os tipos de lesões identificadas entre as duas modalidades de imagem foram comparáveis

Para os desfechos secundários o estudo mediu as taxas de pacientes relatando sangramento agudo ou crônico em andamento em pelo menos uma consulta de acompanhamento que não diferiram entre os grupos CE e PE (agudo: 40,0% versus 38,5%; P não significativo; crônica: 32,5% versus

45,6%, respectivamente; $P > 0,05$). Os pacientes apresentaram uma média de $0,9 \pm 1,6$ episódios hemorrágicos documentados ao longo do estudo e mais uma vez, estes resultados não diferiram entre os pacientes com CE e PE ($0,8 \pm 1,3$ versus $1,1 \pm 1,9$; $P > 0,05$).

O estudo mostrou que em relação ao desfecho primário a CE teve vantagem diagnóstica sobre PE, primeiro em pacientes com OGIB, especialmente no que diz respeito a detecção de lesões do intestino delgado, afetando a certeza clínica e outras investigações do intestino delgado, sem diferenças subsequentes.

Teshima *et al*, 2011

Teshima e colaboradores (18) avaliaram por meio de uma revisão sistemática com metanálise com o rendimento diagnóstico dos procedimentos envolvendo cápsula endoscópica (CE) e Duplo Balão Enteroscópico (DBE) em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro. As bases de dados utilizadas na revisão foram Pubmed, Embase e Cochrane com data limite para primeiro de janeiro de 2010. Também foi realizada pesquisa de resumos na conferência de Doenças Digestivas em 2007, 2008 e 2009. A revisão selecionou para a metanálise 10 estudos que envolveram 1.255 pacientes.

A qualidade dos estudos foi avaliada pelo STARD (STandards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) que é uma lista de verificação validada que consiste em 25 itens projetado para melhorar a qualidade da evidência nos estudos. A Avaliação dos estudos foi realizada por dois revisores independentes.

Os dados extraídos dos estudos para avaliação do rendimento diagnóstico de DBE e CE para identificar a fonte de sangramento, foram inseridos no Review Manager (Cochrane Collaboration, Versão 5.0) para realização da Metanálise e agrupados usando pesos derivados de Mantel-Variação inversa de Haenszel. A Metanálise foi realizada usando um efeito aleatório de modelo para determinar o odds ratio com intervalos de confiança de 95% para a localização bem sucedida da fonte de sangramento gastrointestinal obscuro comparando CE e DBE. A heterogeneidade foi testada usando um método e um valor P inferior a 0,1 e foi considerado como refletindo heterogeneidade significativa. O risco de viés foi avaliado por meio da análise do Gráfico do funil.

Considerando a ferramenta de avaliação individual dos estudos individuais (STARD) dos 10 estudos selecionado para a revisão e metanálise 5 estudos foram considerados excelentes 4 de boa qualidade e 1 estudo avaliado como moderado.

Em relação ao rendimento diagnóstico os dados dos resultados agregados dos estudos mostrou que para a CE foi de 61,7% (intervalo de confiança de 95% [IC] 47,3–76,1) e para o DBE foi de 55,5% (IC95% 48,9–62,1). A Metanálise comparou a localização bem-sucedida da fonte de sangramento em cada estudo. O resultado da metanálise dos 10 estudos comparando o rendimento diagnóstico da CE com DBE foi um Odds Ratio de 1,39 (95% CI 0.88, 2.20; P = 0.16) favorável a CE.

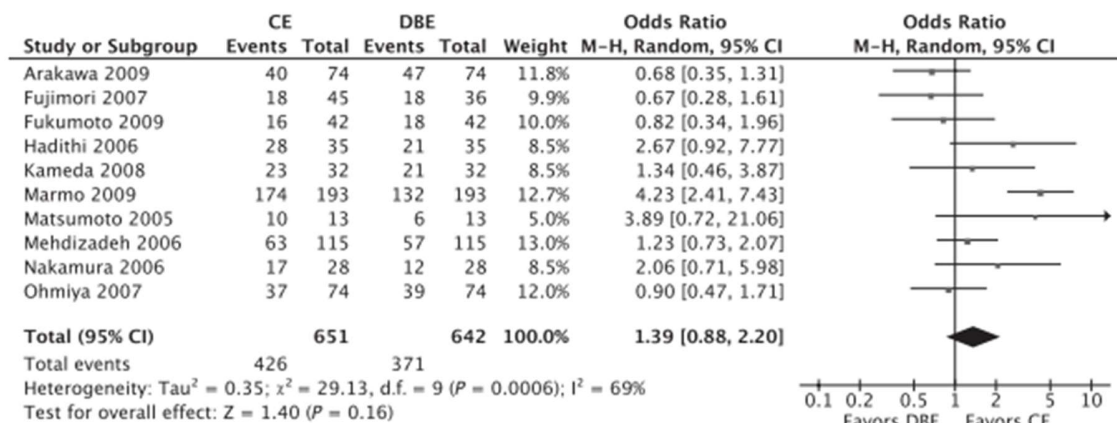


Figura 4. Forest Plot da Eficácia diagnóstica relativo à cápsula endoscópica (CE) em comparação com enteroscopia por balão duplo (DBE)

A análise de subgrupo do rendimento diagnóstico do DBE realizada após um procedimento envolvendo a CE com resultado previamente positivo foi calculado apenas a partir daqueles estudos que forneceram dados suficientes. Neste caso o rendimento diagnóstico combinada foi de 75,0% (IC95% 60,1–90,0) e o odds ratio para o rendimento diagnóstico do DBE realizado após uma CE previamente positivo em comparação com o DBE realizado em todos os pacientes foram 1,79 (IC 95% 1,09-2,96; P = 0,02). Uma análise de subgrupo separado revelou que no diagnóstico conjunto do rendimento do DBE realizado após uma CE anteriormente negativo foi de 27,5% (IC 95% 16,7-37,8).

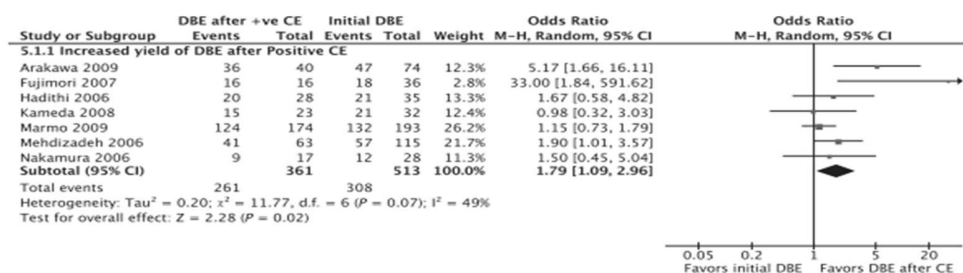


Figura 5. Forest Plot do rendimento diagnóstico aumentado da enteroscopia por balão duplo (DBE) realizada após Cápsula Endoscópica (CE) positiva.

A análise do viés de publicação foi realizada utilizando o gráfico do Funil, cuja “inspeção visual” não apontou esse tipo de viés.

Os resultados deste estudo mostraram um melhor rendimento diagnóstico para CE comparada ao DBE, porém sem significância estatística. Um fator de confusão que melhorou o rendimento diagnóstico do DBE foi o uso prévio da CE.

Em resumo, os resultados desta metanálise demonstram que a CE tem um resultado minimamente favorável comparado ao DBE, porém sem significância estatística no diagnóstico do Sangramento Gastrointestinal Obscuro, mas por não ser invasivo a CE apresenta-se como uma ligeira vantagem. O rendimento do DBE é significativamente melhorado quando a CE é usada previamente com resultado positivo.

Wang *et al*, 2013

Wang e colaboradores(19) avaliaram através de uma revisão sistemática com metanálise a aplicação clínica da enterografia por CT (CTE) na avaliação de sangramento gastrointestinal obscuro (OGIB). Para realização desta revisão a busca de artigos foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Library correspondente ao período de 1997 a 2012. Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática foram: 1) Estudos que apenas avaliam o rendimento diagnóstico (DY) de CTE ou comparando a DY de CTE com alternativas diagnósticos em pacientes com OGIB. 2) O DY poderia ser calculado por paciente. Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) Mulheres grávidas e

pacientes com menos de 18 anos; 2) pacientes com história de alergia ao material de contraste intravenoso; e 3) pacientes que tiveram tratamento anti-inflamatório durante modalidades diagnósticas. A seleção dos estudos foi realizada por dois autores de forma independente e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Quando foi encontrado estudos elegíveis com dados publicados mais de uma vez, só foi incluído o artigo com mais pacientes, usando para isso uma tabela de extração de dados pré-definida. Para análise estatística foi calculado um intervalo de confiança de 95%. A Heterogeneidade estatística foi medida usando o Teste Qui-Quadrado e valores de P menor que 0,1 foram considerados significativos para heterogeneidade.

Foram selecionados 18 artigos envolvendo 660 pacientes elegíveis para a análise sendo 10 estudos prospectivos e 8 estudos retrospectivos. Dentre os estudos, sete avaliaram apenas o rendimento Diagnóstico (DY) de CTE (n = 294) sete estudos compararam CET com Cápsula Endoscópica (CE) (n = 279), dois estudos compararam CTE com Duplo Balão Enteroscópico (DBE) (n = 63) e três estudos comparando ETC com angiografia de subtração mesentérica digital (DSA) (n = 49). Para esta avaliação foi usado o resultado dos setes estudos que compararam CET com CE. A DY de CTE para todos os achados foi de 34% vs 53% para a CE com um rendimento Incremental (YA) de -19% (IC 95%: -34% a -4%). A análise deste dados agrupados de YA do CTE entre CE para lesões vasculares, inflamatórias, neoplásicas e outras lesões foram de -4% (IC 95%: -8% a 0%), -5% (IC95%: -10% a 0%), 0% (IC95%: -8% a 7%) e -5% (IC 95%: -15% a 6%), respectivamente. Estes resultados sugeriram que havia diferenças significativas na DY de Lesão Vascular (P = 0,03) e inflamatório (P = 0,04) lesões entre CTE e CE, mas sem diferenças significativas no DY de neoplasia (P = 0,91) ou outras lesões (P = 0,4). Para avaliação do viés de publicação foi usado o gráfico do funil e a avaliação visual não demonstrou viés.

Todos os estudos incluídos comparando CTE com as modalidades alternativas utilizadas apresentaram dados incompletos, porém esses fatores não foram considerados na metanálise. Apesar dessas limitações, os resultados dos estudos provavelmente foram apropriados e precisos porque são baseados em combinações de estudos sem evidência de viés de publicação e análise de subgrupos. Assim, o estudo concluiu que a CTE é uma excelente ferramenta de diagnóstico em pacientes com OGIB, podendo também desempenhar um papel complementar a CE e ser usado como uma ferramenta de triagem antes do DBE na avaliação do OGIB.

Brito et al, 2018

Brito e colaboradores (20) avalaiaram através de uma revisão sistemática com metanálise os procedimentos de diagnósticos envolvendo a Cápsula Endoscópica (CE) e Duplo Balão Enteroscópico (DBE) que são abordagens diagnósticas endoscópicas para Sangramento gastrointestinal Obscuro (OGIB), para as quais as origens vasculares representam se como fonte comum. A motivação inicial foi determinar se existe uma abordagem diagnóstico preferível em OGIB por origem vascular que mantém alta precisão. Esta revisão comparou os dados de precisão entre os dois métodos endoscópicos mais indicados na abordagem de OGIB: CE e DBE. Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o Protocolo PRISMA e registrados no PROSPERO.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS (via BVS) e Cochrane/CENTRAL. A ferramenta QUADAS-2 foi usada para avaliar o risco de viés e a aplicabilidade dos estudos de precisão diagnóstico primária e incorporação de estudos recentes sobre a abordagem do OGIB. Todos os artigos foram lidos e escolhidos com base em consenso comum entre três revisores e critérios de inclusão restritos proporcionam maior magnitude e precisão.

Foram excluídos estudos transversais a partir dos quais não foi possível extrair informações necessárias para calcular o efeito utilizando apenas dados fornecidos direta ou indiretamente. Nenhum resumo ou dados de pesquisas não publicadas foram aceitos. Não houve restrições em termos de idioma ou data de publicação.

Participaram do estudo pacientes com OGIB visível ou oculto de uma fonte vascular. Não houve restrições quanto ao sexo, idade, fatores de risco ou nível de anemia.

Os métodos diagnósticos avaliados foram CE e DBE. Apenas estudos que concluíram os dois exames, ou seja, CE seguido por DBE, foram incluídos independentemente de onde o procedimento foi realizado, sem especificar a marca da cápsula ou do enteroscópio conforme figura abaixo.

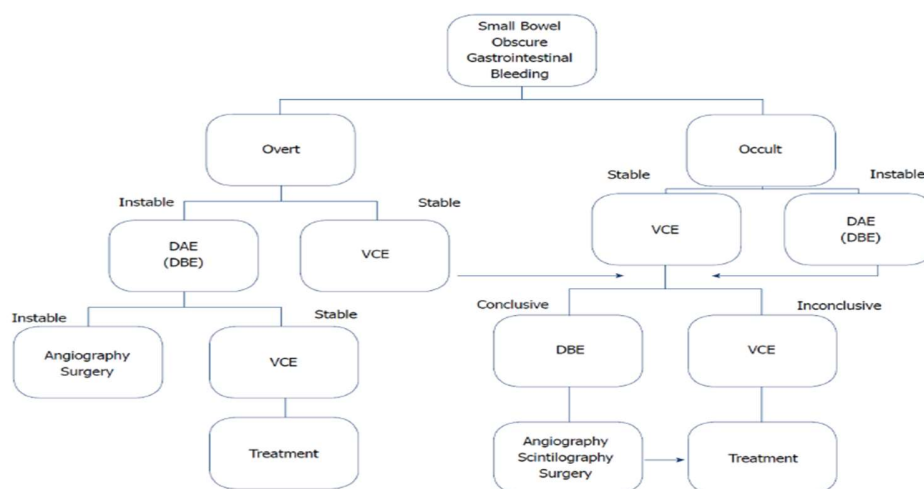


Figura 6. A abordagem de tratamento sugerida para o sangramento do intestino delgado evidente e oculto após endoscopia digestiva alta e colonoscopia sem identificação da origem do sangramento.

Na análise por paciente, os 17 estudos incluídos envolveram 1477 lesões. Em 3150 exames (1722 VCE e 1428 DBE) realizados em 2043 pacientes. 2248 fontes de sangramento foram identificados, dos quais 1467 foram encontrados lesões vasculares e 781 foram relacionados para outras fontes, incluindo tumor, úlcera, erosões, pólipos e massa anormal.

Oitocentos e sessenta e quatro (58,5%) lesões foram diagnosticadas por CE e 613 (41,5%) por DBE. Destes, 605 (40,9%) eram angiodisplasia; 5 (0,33%) eram varizes; 160 (10,8%) foram descrito como sangue, coágulos, sangramento ativo ou sangramento; 11 (0,74%) foram manchas vermelhas; 45 (3,04%) foram descritos como malformação arteriovenosa; 10 (0,67%) Lesões de Dieulafoy; 7 (0,47%) angiomas; e 74 (5,01%) foram descritos genericamente lesões vasculares. Alguns pacientes foram submetidos ao mesmo exame duas vezes e algumas fontes de sangramento foram identificadas pelos dois exames.

A sensibilidade do DBE foi de 84% [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,82-0,86; heterogeneidade: 78,00%] e a especificidade foi de 92% (IC95%: 0,89-0,94; heterogeneidade: 92,0%). A razão de verossimilhança positiva foi de 11,29 (IC95%: 4,83 26,40; heterogeneidade: 91,6%) e a razão de verossimilhança negativa foi 0,20 (IC 95%: 0,15-0,27; heterogeneidade: 67,3%).

A probabilidade pós-teste foi de 41,6% para DBE na população estudada e 85% para CE. A área sob a curva ROC foi de 0,9469 para DBE e 0,95926 para CE. A diferença entre as áreas sob curvas ROC independentes foi 0,006, e o valor de P foi de 0,41 (bicaudal). A realização de DBE após CE aumentou o rendimento diagnóstico para lesão vascular em 7%, ou seja, de 83% para 90%.

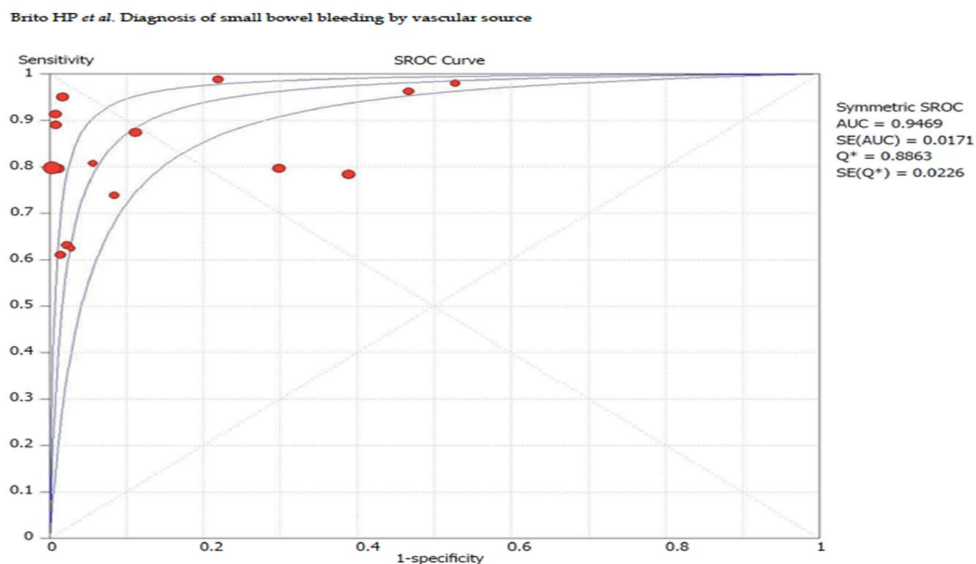


Figura 7. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para enteroscopia por duplo balão
Enteroscópico na análise por paciente.

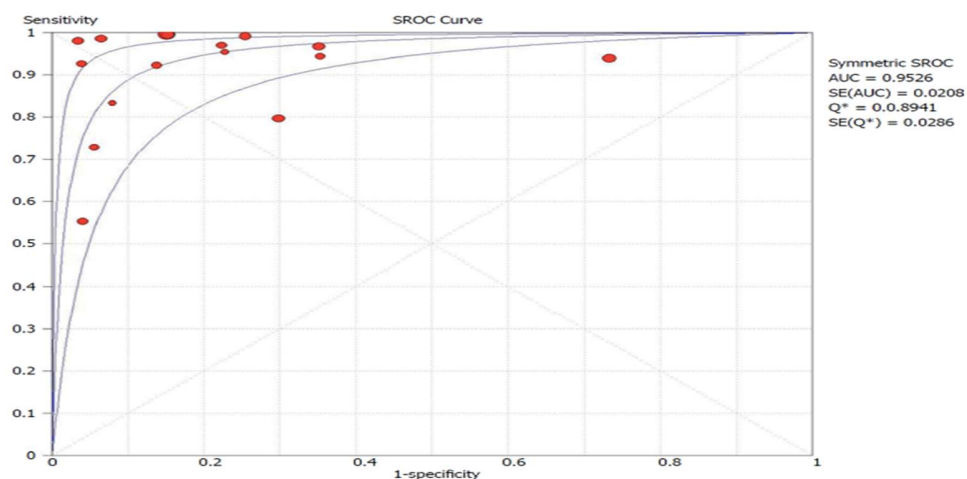


Figura 8. Curva Roc (receiver operator characteristic curve) para cápsula endoscópica na análise
por paciente.

Assim a precisão diagnóstica da detecção de sangramento do intestino delgado de uma fonte vascular é aumentada com o uso de uma CE isolada em comparação com o DBE isolado. No entanto, o uso concomitante aumenta a taxa de detecção da fonte de sangramento.

Chen *et al*, 2007

Chen e colaboradores (21) comparou por meio de uma revisão sistemática o rendimento diagnóstico da Cápsula endoscópica (CE) e Duplo Balão Enteroscópico (DBE). O estudo selecionou pacientes com sintomas que indicaram “doença orgânica” do intestino delgado, como sangramento gastrointestinal obscuro, dor abdominal (doenças gastrointestinais funcionais foram ser excluídas), diarreia e etc. Estes pacientes foram submetidos à gastroscopia, colonoscopia e outras modalidades de diagnósticos sem resultados positivos.

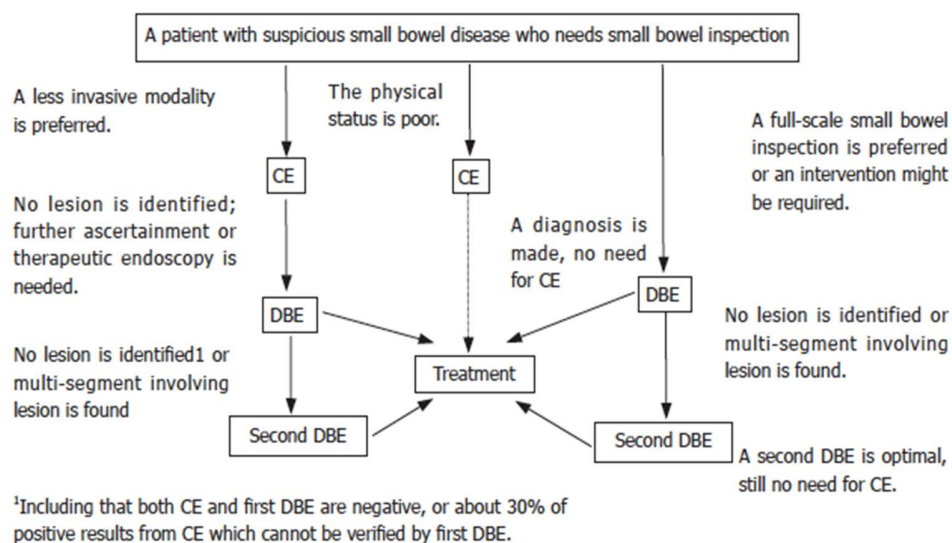


Figura 9. Fluxo de Diagnóstico de acordo com DBE realizado com base em uma estratégia dirigida por cápsula endoscópica ou uma combinação de estratégias envolvendo colonoscopia e gastroenteroscopia.

As bases usadas na pesquisa foram Pubmed, Embase, Elsevier ScienceDirect, o banco de dados de texto completo de periódicos acadêmicos da China e a Cochrane Controlled Trials Register. Foram pesquisados também os estudos comparando o rendimento diagnóstico da CE com o DBE, por meio de estudos Prospectivos. A medida usada para demonstrar o resultado do rendimento diagnóstico foi odds ratio (OR). O método do modelo fixo ou aleatório também foi usado para a análise de dados. A metanálise foi feita com o RevMan 4.2.8 e a heterogeneidade entre os estudos foi determinada utilizando o teste Qui-quadrado com significância estatística para o teste de heterogeneidade definido até 0,10. Foi utilizado o gráfico do funil para avaliar o viés de publicação.

Foram selecionados nesta revisão 8 estudos (n=277 pacientes) comparados prospectivamente quanto ao rendimento do diagnóstico por CE e DBE. Os resultados da metanálise indicaram que não houve diferença entre o rendimento da CE e DBE [170/277 vs 156/277, OR 1,21 (95% CI: 0,64-2,29)].

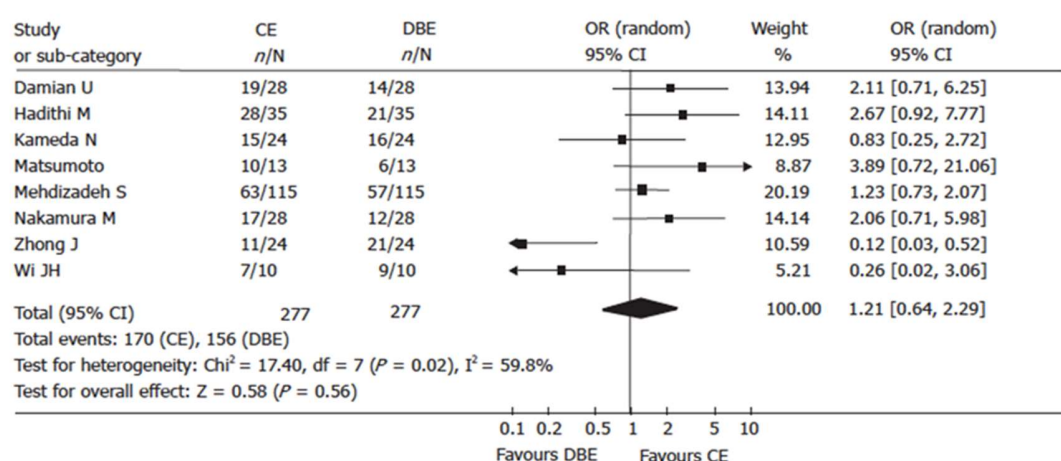


Figura 10. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e DBE (em todos os estudos).

Com base na análise de sub-grupo, o rendimento da CE foi significativamente maior do que o duplo balão enteroscópico sem combinação de abordagens de inserção oral e anal [137/219 vs 110/219, OR 1,67 (95% CI: 1,14-2,44), $P < 0,01$].

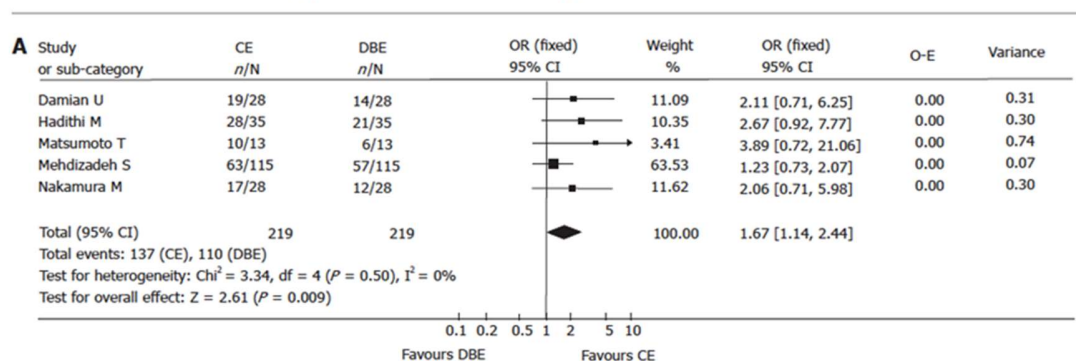


Figura 11. Forest Plot com dos rendimentos de CE e DBE sem combinação das duas abordagens de inserção. O rendimento da CE foi significativamente maior que o do DBE quando a combinação de duas abordagens não foi utilizada.

Considerando a combinação das duas abordagens de inserção o rendimento do DBE foi [26/48 vs 37/48, OR 0,33 (IC 95%: 0,05-2,21), $P > 0,05$]. Uma metanálise focada em todos os artigos publicados sobre hemorragia gastrointestinal obscura também foi realizada e mostrou resultados semelhantes, em que o rendimento diagnóstico da CE foi significativamente maior do que o de DBE sem combinação de abordagens de inserção oral e anal [118/191 vs 96/191, modelo fixo: OR 1,61 (IC 95%: 1,07-2,43), $P < 0,05$] e o rendimento da CE foi significativamente menor que o DBE por abordagens combinatória oral e anal [11/24 vs 21/24, fixo modelo: OR 0,12 (IC 95%: 0,03-0,52), $P < 0,01$].

O resultado do estudo mostrou que a CE e o DBE são modalidades eficazes para o diagnóstico de doenças do intestino delgado. Um procedimento com DBE dirigido por cápsula pode ser melhor tolerado; o procedimento de DBE com combinação de abordagens oral e anal pode ser mais sensível e o resultado pode ser mais confiável. A escolha do teste inicial deve depender do estado físico do paciente, tecnologia disponível, preferências do paciente e potencial para endoscopia terapêutica. Por outro lado, mais estudos de rendimento diagnóstico e acurácia do DBE combinando inserção oral e anal comparados com CE são necessários para avaliar a melhor terapia.

Westerhof *et al*, 2009

Westerhof e colaboradores (22) realizou uma revisão sistemática usando apenas o Pubmed para identificação dos artigos para comparar o rendimento diagnóstico da Cápsula Endoscópica comparada ao Duplo Balão Enteroscópico e Push Enteroscopia. Apenas artigos em que pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro submetidos à duas técnicas, com texto completo no idioma inglês publicados entre janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2008, foram incluídos.

A revisão sistemática identificou nove artigos, sendo sete artigos envolvendo estudos prospectivos e dois estudos retrospectivos. O número de pacientes nesses estudos variou entre 13 e 74 e a idade dos pacientes foi em torno de 60 anos em quase todos os estudos.

A maioria dos estudos incluiu pacientes com sangramento gastrointestinal de origem obscura, obscura e “não obscura”. Considerando apenas os resultados dos estudos envolvendo Sangramento gastrointestinal de origem obscura foi determinado o rendimento diagnóstico da CE e DBE variando entre 38 e 83% para CE, e entre 43 e 75% para DBE. Considerando todos os estudos em conjunto, o diagnóstico mais frequente foi angiodisplasias, seguido por tumores e ulcerações e erosões. No entanto, em quase todos os estudos, lesões que foram detectados pelo DBE não foram detectados pela CE, e vice-versa.

Todo o intestino delgado foi mais visualizado pela CE em comparação com o DBE na maioria dos estudos. Em um estudo a investigação completa do intestino delgado foi alcançado pelo DBE e CE com taxas de sucesso semelhantes (70 e 68%, respectivamente).

Complicações menores após o DBE incluiu dor abdominal, náusea, incômodo na garganta ou lesão da mucosa devido ao contato com o overtubo. Na maioria dos estudos, as maiores complicações para DBE foram pancreatite (1,7%) e perfurações (0,8%). O DBE foi considerado mais doloroso que a CE pelos pacientes. Porém um pequeno número de pacientes não foi submetido ao DBE, devido a comorbidades como severa lesão cardiopulmonar ou trombocitopenia.

Em relação ao seguimento dos casos, todos exceto dois estudos, incluíram um período de acompanhamento. A duração do seguimento variou de 5 a 19 meses e as taxas de re-sangramento foram calculadas na maioria desses estudos variando de 5 a 20%. As lesões vasculares do intestino delgado foram mais propensas ao re-sangramento do que as doenças vasculares do intestino delgado. A presença de comorbidade, especialmente doença hipertensiva portal e insuficiência

renal crônica e anemia grave foram os fatores associados a um risco aumentado de re-sangramento.

Após o uso combinado de CE e DBE, transfusões de sangue foram necessários durante o período de seguimento variando de 0 a 20% dos casos. Em um estudo, o número de pacientes que precisaram de transfusões de sangue em investigação no intestino delgado diminuiu de 57% para 17% combinando a CE e o DBE.

O rendimento diagnóstico foi comparável entre CE e DBE para a avaliação de sangramento gastrointestinal obscuro. A principal desvantagem da CE foi a incapacidade de obter amostras histológicas ou realizar intervenções terapêuticas durante a realização do procedimento.

O papel do DBE é complementar e terapêutico, fornecendo terapia endoscópica para locais de sangramento no intestino delgado detectado pela CE. Em relação aos procedimentos a CE é relativamente mais confortável, minimamente invasivo, seguro e geralmente realizado em ambulatório. O DBE é relativamente trabalhoso, envolvendo um endoscopista e dois enfermeiros, requer o uso de sedação, é mais dolorosa e invasiva para o paciente e tem um risco maior de complicações comparado com a CE.

Dois estudos sugeriram que o DBE guiado por CE foi associado a melhores resultados a longo prazo devido ao potencial para menos complicações e menor utilização de recursos endoscópicos.

Este conceito da CE com proposta de selecionar pacientes para DBE, e ajudar a direcionar se a abordagem oral ou anal deve ser usada, tem sido avaliado na prática clínica. Tal estratégia mostrou gerar um rendimento diagnóstico para DBE de até 83%, e um rendimento terapêutico de até 69%. Com esta estratégia, a CE é usada para o diagnóstico inicial e DBE para o exame histopatológico e se confirmado o diagnóstico e se tecnicamente possível a terapia endoscópica deve ser considerada.

A CE foi considerada como o procedimento preferido de diagnóstico em sangramento gastrointestinal obscuro com base na sua segurança, tolerância do paciente e capacidade de visualizar todo o intestino delgado. O DBE deve ser considerado em pacientes com um achado positivo com CE exigindo avaliação endoscópica e em casos com sangramento maciço com angiografia por Tomografia Computadorizada (TC) normal. Assim os procedimentos devem ser complementares e não concorrentes, conforme algoritmo proposto pela Revisão;

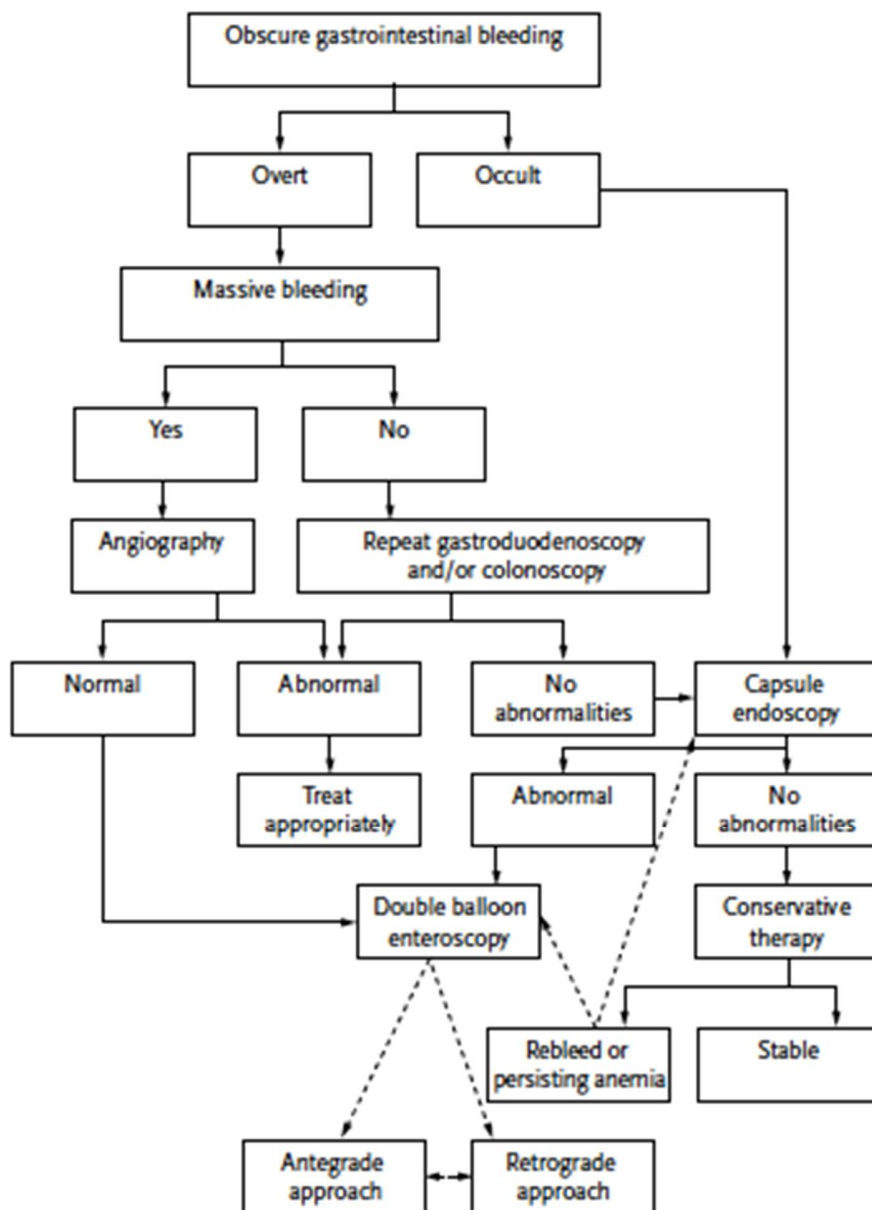


Figura 12. Algoritmo com orientações sobre o uso da cápsula endoscópica e Duplo Balão Enteroscópico para a avaliação de sangramento gastrointestinal obscuro

Varela *et al*, 2008

Varela e colaboradores (23) avaliaram por meio de uma revisão sistemática usando as bases de

dados Pubmed, Embase, Cochrane Collaboration, CRD (Centre for Reviews and Dissemination of the University of York), IBECs, IME, LILACS, and ISI Web of Knowledge. A revisão foi realizada por dois revisores independentes e os estudos selecionados avaliados quanto ao critério de qualidade. O período definido para a busca foi janeiro de 2003 até dezembro de 2005.

Foram incluídos 9 revisões sistemáticas e 20 artigos originais. As atualizações semanais da pesquisa levaram à inclusão adicional de mais 8 artigos. Destes 28 artigos originais selecionados, 11 avaliaram o rendimento da cápsula endoscópica em pacientes com OGIB. Os outros estudos avaliaram Doença de Crohn, Dor e outros desconfortos abdominais, Síndrome Polipose Familiar Hereditária e Doença celíaca. Um estudo avaliou a segurança da Cápsula Endoscópica. Os estudos foram realizados na Europa, Estados Unidos e Israel.

Dos 11 estudos que avaliaram OGIB, o número de pacientes envolvidos por estudo variou de 20 a 200. Quatro estudos determinaram o rendimento diagnóstico e 4 estudos avaliaram sensibilidade, especificidade, valor Preditivo positivo (PPV) e negativo (NPV). A maioria dos estudos usou o Push Endoscópico como comparador.

A Cápsula Endoscópica resultou em resultados positivos de 39% a 77% dos pacientes com OGB. PE detectou lesões em menos de 40% dos pacientes em todos os estudos, exceto 1, nos quais o seu desempenho foi ligeiramente melhor que o do CE (61% vs. 52%).

Um estudo observou que a CE tinha um rendimento diagnóstico variando de 13% a 92%, dependendo se os pacientes tinham sangramento evidente atual ou passado, e registrou um valor de 44% para sangramento oculto. Em outro estudo, a CE produziu resultado positivo em 37% dos pacientes com sangramento visível e 56% para indivíduos com sangramento oculto, enquanto outro estudo encontrou valores de 100% para sangramento visível e 67% para sangramento oculto ou evidente no passado.

A Sensibilidade variou de 79% a 95% e a especificidade variou de 75% a 100%. O VPP variou de 94% a 100% e o VPL de 80% a 100%. A CE levou a uma mudança no manejo terapêutico entre 9% a 77% dos pacientes.

Quanto à segurança, o evento adverso mais severo foi complicações decorrentes da retenção da cápsula como consequência da presença de estenose ou fissuras que exigiam laparotomia. Em pacientes com OGIB, essa porcentagem não excedeu 5%. Todos os pacientes com cápsula retida

permaneceram assintomáticos. Um outro evento adverso relatado nos estudos foi dor abdominal.

As 9 revisões sistemáticas que analisaram o rendimento diagnóstico da CE nas doenças do intestino delgado concordam com o resultado de que a CE tem um maior rendimento quando comparado com outros testes convencionais para detectar lesões entre os pacientes com OGIB.

Os resultados mostraram que a CE tem resultados favoráveis quando usada no diagnóstico de OGIB. Todos os estudos concordam com o fato de que o rendimento diagnóstico da CE para estas doenças intestinais é superior aos outros testes endoscópicos e radiológicos convencionais e que tem potencial para ser usado como diagnóstico de primeira linha. A limitação colocada na averiguação do valor diagnóstico da CE foi estabelecer se realmente poderia substituir outras técnicas.

O Push Endoscópico, usado como comparador na maioria dos estudos de diagnóstico de OGIB mostrou desvantagem em relação ao alcance, o que torna a CE o procedimento com rendimento diagnóstico superior.

Assim, este estudo sugere que a CE poderá ocupar a primeira linha diagnóstico em pacientes com OGIB.

Pasha et al, 2008

Pasha e colaboradores (24) compararam o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica (CE) com Duplo Balão Enteroscópico (DBE) em doenças do intestino delgado usando a metanálise para agrupar e demonstrar os resultados.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica até dezembro de 2006 para todos os estudos publicados comparando a CE e DBE que avaliou pacientes com suspeita de doença do intestino delgado, usando o Pubmed, Embase, e a Cochrane Central Trials.

A pesquisa incluiu artigos publicado em inglês e em outros idiomas. Também foi feita uma pesquisa manual das listas de referência e resumos apresentados nos encontros nacionais do Colégio Americano de Gastroenterologia e Doenças Digestivas de 2003 a 2006. No caso de artigos que apresentem os mesmos dados, a atualização mais recente foi usada na análise.

Participaram do estudo dois revisores que compararam o rendimento do DBE e da CE para os achados da doença do intestino delgado. Para todos os estudos que exigiram esclarecimento de dados, foi solicitado informações para consultores *ad hoc*. Os dados foram extraídos do rendimento de todos os achados do intestino delgado em procedimentos envolvendo CE e DBE.

Além disso, os achados clinicamente significativos foram subdivididos em (angioectasias), inflamatórias (ulcerações, erosões e estenoses) e lesões de massa (tumores e pólipos), quando estes dados estavam disponíveis. Em função de seu pequeno número, foram incluídos todos os estudos prospectivos e retrospectivos, artigos e resumos na análise principal. O modelo de efeito fixo (MEF) foi utilizado para análises sem heterogeneidade significativa, e o modelo de efeito aleatório (REM) foi utilizado para as análises com heterogeneidade. A inspeção visual do gráfico do funil foi realizada para avaliar a presença de qualquer viés de publicação.

A metanálise foi realizada usando o RevMan 4.2.9 software(The Cochrane Collaboration, Baltimore, MD). Heterogeneidade foi testado pelo método qui-quadrado e um valor de P inferior a 0.1 foi considerada heterogeneidade significativa.

Um total de 113 estudos sobre DBE foram inicialmente identificados usando a estratégia de pesquisa previamente definida. Destes, 12 estudos (3 artigos e 9 resumos) compararam a CE e o DBE e 11 estudos (3 artigos completos e 8 resumos) preencheram os critérios de inclusão. Um total de 375 pacientes foram submetido a DBE por suspeita de doença do intestino delgado, incluindo 350 pacientes para hemorragia GI obscura. Não houve heterogeneidade entre os estudos e o rendimento global para CE e DBE usando um FEM foi de 60% (N 393) e 57% (N 356), respectivamente, com um rendimento incremental ponderado (IYW) de 3% (P .42; IC 95%, 4% a 10%)

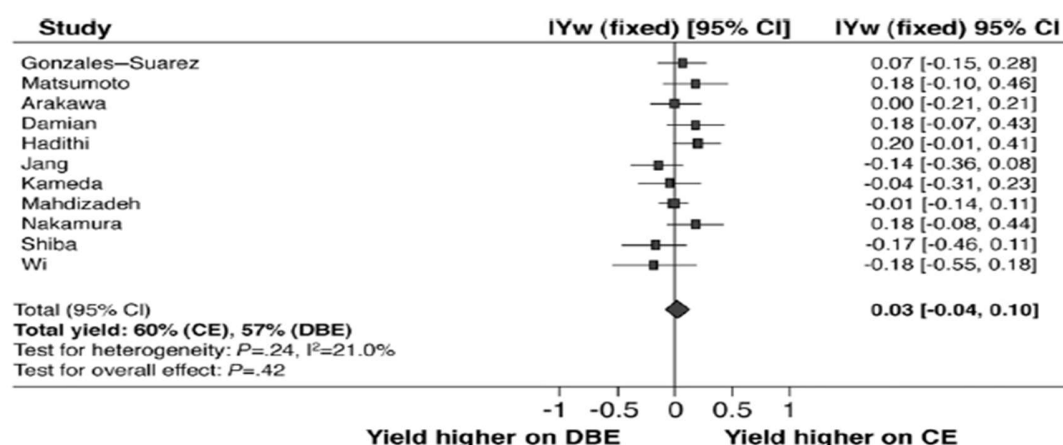


Figura 13. Rendimento incremental em (%) de estudos individuais e dados agregados para o rendimento total com CE em comparação com DBE para todos os achados do intestino delgado

Dados sobre a análise de sensibilidade usando os estudos prospectivos publicados como artigos completos mostrou um maior rendimento global da CE em relação ao DBE (IYW, 19%; IC 95%, 5% - 33%) para o diagnóstico de achados clinicamente significativos, e um rendimento não significativo para lesões vasculares (IYW, 7%; 95% IC, 5% a 19%) e tumores (IYW, 7%; IC 95%, 3% a 17%). Não houve diferença no rendimento para lesões inflamatórias (IYW, 0%; IC 95%, 10% a 10%). Não houve heterogeneidade encontrado nesta análise. A Inspeção visual do gráfico do funil não revelou evidência de viés de publicação.

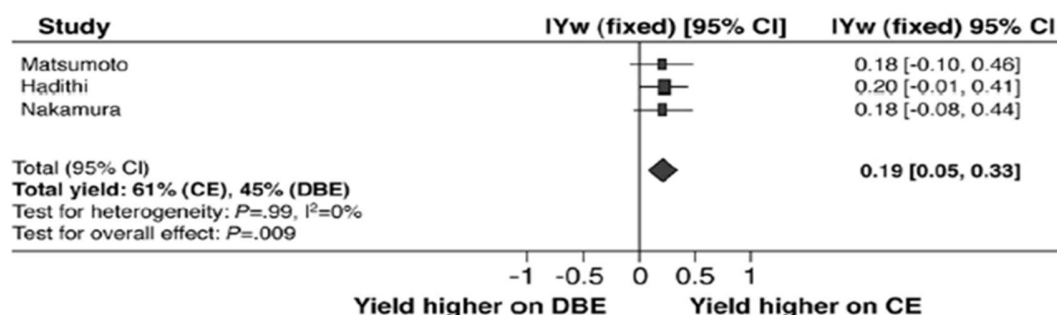


Figura 14. Análise de sensibilidade do rendimento incremental (%) de estudos individuais de alta qualidade e dados agrupados para todos os achados do intestino delgado na CE comparados com DBE em todos os pacientes estudados.

Poucos estudos compararam o rendimento diagnóstico da CE e DBE, e estes foram amplamente limitados pelo pequeno tamanho da amostra, por sua vez levando a conclusões inconsistentes sobre a superioridade de uma modalidade endoscópica sobre a outra.

A principal vantagem da CE é sua capacidade de avaliar todo o intestino delgado de maneira não invasiva. Tem a desvantagem de ser uma modalidade puramente diagnóstica, e problemas intestinais podem afetar o procedimento de diagnóstico. Além disso, como a CE não é um procedimento com visualização em tempo real não permite intervenções em tempo real.

O DBE é um procedimento mais invasivo que a CE e geralmente requer anestesia geral podendo ser demorado, e apesar dos melhores esforços pelo endoscopista, a avaliação de todo o intestino delgado pode não ser viável em alguns pacientes, além de complicações relatadas com o DBE, como perfuração intestinal (íleo) e pancreatite.

O resultado da metanálise revelou um rendimento diagnóstico comparável aos achados do intestino delgado tanto para a CE quanto para o DBE em pacientes com suspeita de OGIB. O rendimento foi comparável para as lesões inflamatórias e tumores. No entanto, os dados usando o resultado dos estudos prospectivos publicados como artigos científicos, descritos posteriormente mostraram um aumento de 19% no rendimento da CE sobre o DBE para resultados clinicamente significativos.

O maior rendimento estatisticamente significativo na CE foi para diagnósticos de lesões vasculares e tumores, e um maior número de descobertas diversas incluindo sangue e coágulos sanguíneos relatados com CE.

Desta forma o estudo concluiu que a CE e o DBE parecem ter um rendimento diagnóstico equivalentes em pacientes com suspeita de doenças do intestino delgado, incluindo OGIB. No entanto, a CE é frequentemente a opção diagnóstica inicial preferida por não ser invasiva, com melhor tolerância e capacidade para ver o intestino delgado inteiro. Também pode ser muito útil para determinar a abordagem inicial para o DBE. Devido ao seu diagnóstico e capacidades terapêuticas, o DBE seria indicado em pacientes com um achado positivo na CE que requer biópsia

endoscópica ou intervenção terapêutica imediata, e pacientes nos quais a suspeita de lesão do intestino delgado é alta. O DBE também pode ser a abordagem inicial preferida naqueles pacientes que estão ativamente sangrando, mas esta informação precisa de confirmação futura.

Triester *et al*, 2005

Triester e colaboradores (25) através de uma metanálise prospectiva de ensaios controlados, procurou comparar os resultados da CE com outras modalidades para achados do intestino delgado em pacientes com o OGIB e também definir com mais precisão o benefício do CE nesta condição. Adicionalmente, analisou os ensaios disponíveis para comparar o rendimento de diferentes subgrupos de achados, como lesões vasculares, inflamatórias ou neoplásicas. Devido à sua capacidade superior de examinar toda a mucosa do intestino delgado, a cápsula endoscópica (CE) ampliou a avaliação diagnóstica de pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro (OGIB).

Estudos publicados revelaram um desempenho numericamente superior de CE na determinação de uma fonte de OGIB em comparação com outras modalidades, mas devido a pequenas amostras, a magnitude benefício é desconhecido.

O estudo foi realizado usando as bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Central. Também bases de dados até abril de 2005. Estudos prospectivos comparando CE a um ou mais modalidades de avaliação do intestino delgado em pacientes com OGIB e publicados posteriormente foram incluídos no estudo. A pesquisa também incluiu resumos apresentados nos anais da Doença Digestiva Semana e as reuniões do Colégio Americano de Gastroenterologia até junho de 2004 e a Conferência Internacional em Cápsula Endoscópica de 2003 a 2004.

A pesquisa foi suplementada adicionalmente entrando em contato com o fabricante da cápsula para sua pesquisa em sua base de dados de ensaios até junho de 2004.

Para cada modalidade diagnóstica, os dados de rendimento diagnóstico foram extraídos de todos os achados do intestino delgado, bem como descobertas, quando disponíveis. Achados significativos foram ainda subdivididos em vasculares, inflamatórios, tumor, e “outros” achados. Dois revisores verificaram independentemente cada estudo identificado para aplicar os critérios de inclusão pré-definidos.

A heterogeneidade estatística foi medida pelo método Mantel- Método de Haenszel; Valores de p inferiores a 0,1 foram considerados significativo para heterogeneidade.

Foi realizada uma metanálise dos resultados quando apropriado. Para cada comparação de rendimento diagnóstico entre CE e uma modalidade alternativa, o rendimento incremental (IY) da CE foi calculado subtraindo-se o rendimento da modalidade alternativa daquela do CE, e um intervalo de confiança (IC) de 95% foi calculado. O Número necessário para testar (NNT) para um IY e 95% CI foi calculado como o inverso de IY. Modelo de efeitos fixos foi utilizado, a menos que houvesse heterogeneidade.

A revisão foi realizada usando a ferramenta “RevMan” versão 4.2.3 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK) e foi usado para as análises com a exceção de Teste de Egger e meta-regressão o Software Stata (Intercooled Stata 8.2 for Windows, StataCorpLP, TX, EUA).

Oitenta estudos foram selecionados usando a estratégia de busca e destes 41 foram potencialmente selecionados para leitura completa e destes 11 estudo foram incluídos para a metanálise somado a mais 9 que foram incluídos “manualmente” pois foram selecionados fora dos critérios de busca nas bases. No total, 20 estudos foram considerados apropriados para metanálise envolvendo um total de 537 pacientes. A inspeção visual do funil plot nem o teste de Egger revelou qualquer evidência de viés de publicação.

Um total de 14 estudos comparou a CE com Push Enteroscopia. A heterogeneidade do estudo foi observada nas análises tanto para o rendimento diagnóstico total como rendimento clinicamente significativo; assim, um aleatório modelo de efeitos foi aplicado.

Dados sobre o rendimento diagnóstico dos resultados clinicamente significativos foram disponibilizados para 13 dos 14 estudos (n = 376). O rendimento diagnóstico foi de 56% para CE versus 26% para enteroscopia por push, com um IY de 30% (p <0,00001, 95%

IC = 21 a 38%). NNT para a CE foi 3 (IC 95% = 2-4). Dados sobre o rendimento diagnóstico dos resultados foram clinicamente significativos.

Clinically Significant Findings

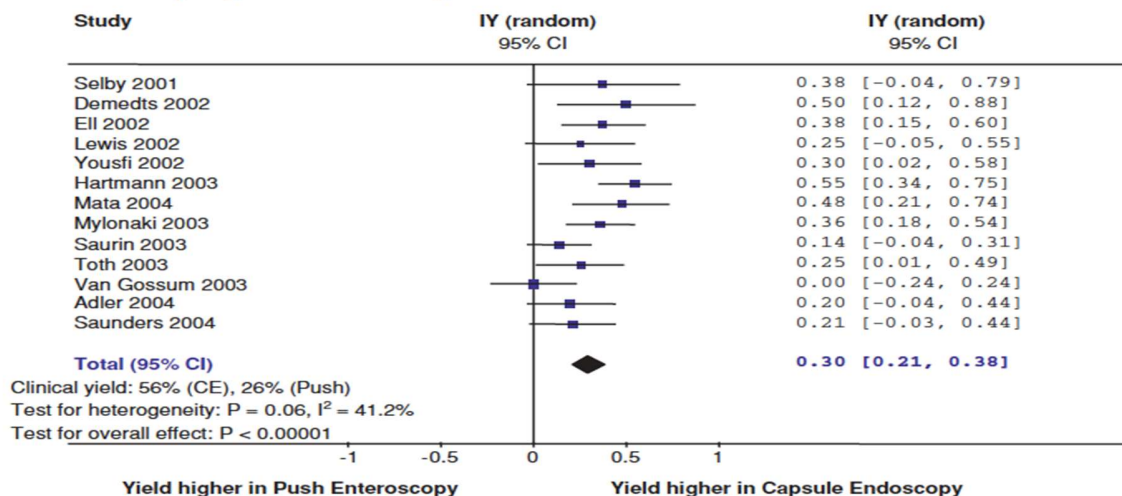


Figura 15. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e Push Enteroscopia para todos os achados

All findings

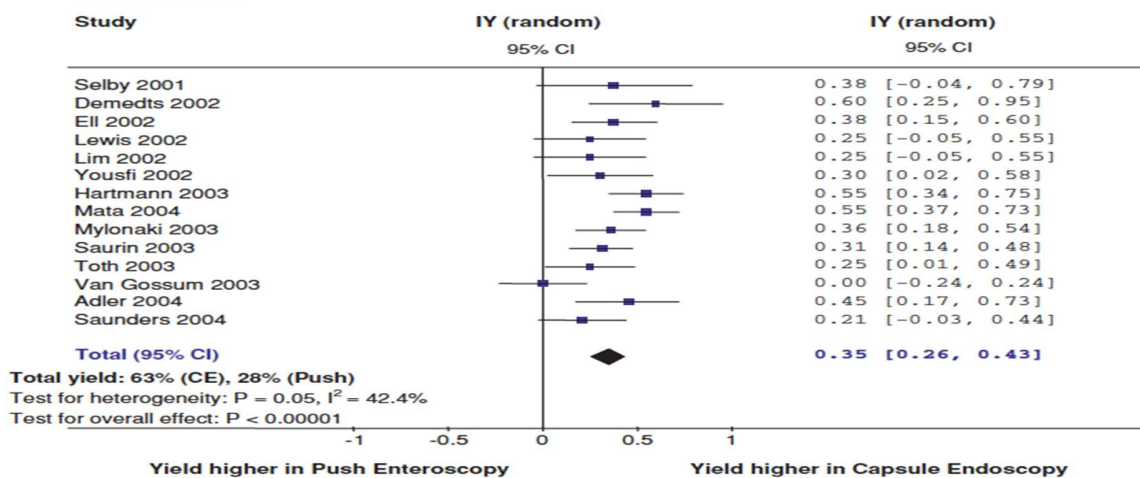


Figura 16. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE e Push Enteroscopia para achados clinicamente significativos

Os tipos de lesões identificadas pela CE versus Push Enteroscopia, foram:

- Rendimento diagnóstico para lesão vascular total: 36% (CE), 20% (Push) Teste para heterogeneidade: $P = 0,16$, $I^2 = 31,2\%$ Teste para efeito global: $P < 0,00001$;
- Rendimento diagnóstico inflamatório total: 11% (CE), 2% (Push) Teste para heterogeneidade: $P = 0,39$, $I^2 = 5,2\%$ Teste para o efeito global: $P < 0,0001$
- Rendimento Diagnóstico neoplásico total: 4% (CE), 1% (Push) Teste para heterogeneidade: $P = 0,99$, $I^2 = 0\%$ Teste para efeito global: $P = 0,06$; Rendimento total restante: 6% (CE), 3% (Push). Teste para heterogeneidade: $P = 0,03$, $I^2 = 52,5\%$ Teste para efeito global: $P = 0,22$ e Rendimento para outros achados: 6% (CE), 3% (Push)

Teste para heterogeneidade: $P = 0,03$, $I^2 = 52,5\%$ Teste para efeito global: $P = 0,22$

A gerenciar OGIB evoluiu com o advento da CE, passando da dependência de investigação radiológica para endoscópica e este estudo teve resultado significativo em favor da CE quando comparado com o Push Enteroscopia. Estes resultados não são surpreendentes, uma vez que a CE avalia substancialmente mais mucosa intestinal do que a Push Enteroscopia. A CE detectou doenças em 87% dos pacientes com uma taxa de erro de 10%, com a modalidade comparativa (Push Enteroscopia, série do intestino delgado, EGD ou colonoscopia) somente detectando doenças em 13%, com uma taxa de erro de 73%.

Em resumo a CE é superior aos Push Enteroscopia e radiografia do intestino delgado para o diagnóstico de doenças do intestino delgado em pacientes com OGIB e pode ser comparável à endoscopia intra-operatória. Porém estudos clínicos randomizados são necessários para confirmar estes achados.

Marmo *et al*,

Marmo (26) foi um Estudos prospectivos para avaliar o papel da CE no diagnóstico de lesões na mucosa do intestino delgado com o objetivo de determinar o rendimento diagnóstico e a segurança diagnóstico da CE vs. modalidades alternativas de diagnóstico como Push Enteroscopia ou enteróclisis) em pacientes com doenças do intestino delgado.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar o rendimento diagnóstico da CE vs. diagnóstico convencional em pacientes com OGIB e CD, realizando uma revisão sistemática e quantitativa da

literatura de ensaios controlados. O objetivo secundário foi avaliar qualquer resultado negativo da CE nesses pacientes.

Os artigos foram identificados nas bases de dados Pubmed, Embase, Cochrane e Conteúdos atuais usando capsule endoscopia "ou" cápsula endoscópica sem fio "ou" cápsula enteroscopia 'como termos de pesquisa. A pesquisa foi restrita aos estudos em humanos adultos sem restrição de idioma publicados entre janeiro de 1966 e março de 2005.

Revistas "relevantes" foram pesquisadas manualmente, para identificar quaisquer estudos em andamento ou não publicados sobre a comparação do rendimento diagnóstico da CE versus qualquer outra modalidade. Os artigos selecionados na pesquisa foram revisados separadamente por dois revisores independentes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: (i) Artigos ou resumos relatando os resultados de estudos comparativos prospectivos. ii) estudos que incluíram pacientes com OGIB ou CD. (iii) Estudos tiveram incluir pelo menos dois ramos de testes de diagnóstico, por exemplo CE vs. outras modalidades. (iv) referência explícita envolvendo dados de segurança dos procedimentos testados. Um "resultado negativo" foi definido como qualquer evento diretamente relacionado à aplicação de um procedimento em particular, retenção da CE.

CONSORT statement foi a ferramenta usada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos e a Revisão foi realizada seguindo o protocolo QUORUM statement.

Para a análise estatística foi usado a medida de Odds ratio para os dados agrupados e o intervalos de confiança foi de 95% (IC) calculados a partir dos dados do estudo bruto usando o modelo de efeito fixo, que produziu uma estatística Q com um distribuição qui-quadrado com grau de liberdade N-1 onde N é igual ao número de tentativas.

O teste do qui-quadrado foi empregado para avaliar se a variação do efeito no diagnóstico dentro dos ensaios do mesmo grupo foi maior do que o esperado. Considerou a heterogeneidade como sendo presente se $P < 0,05$.

Todos os cálculos foram realizados com o software STATA (StataCorp, Houston, TX, EUA).

A pesquisa preliminar identificou 187 artigos potencialmente relevante e 17 foram incluídos na metanálise, com um total de 526 pacientes dos quais 289 utilizaram CE no diagnóstico de

sangramento gastrointestinais.

Os resultados indicaram uma relevância clínica e estatística significativa para CE sobre a modalidade alternativa no diagnóstico de doenças do intestino delgado. No modelo fixo o efeito medido como RD agrupado em todos os estudos foi de 40,8% (IC 95% 35,6-45,9) ($P < 0,0001$) e OR 4,9 (IC 95% 3,9-6,4) ($P < 0,001$).

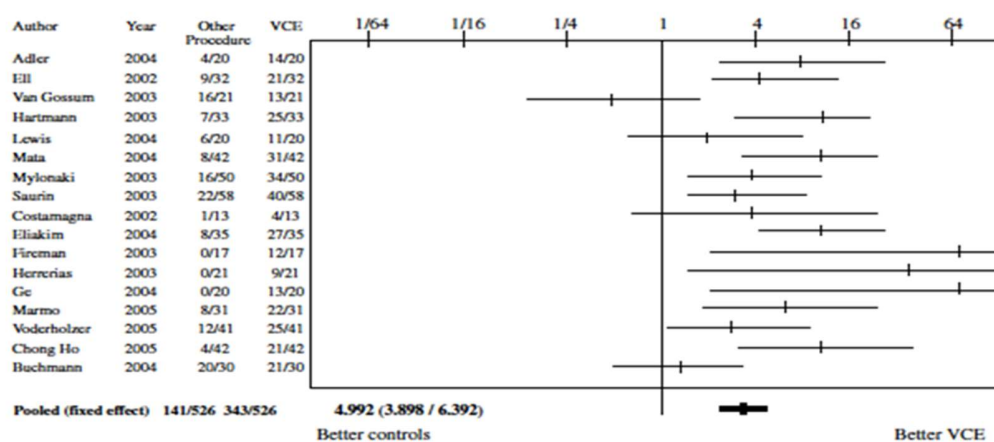


Figura 17. Forest Plot comparando o rendimento diagnóstico da CE vs. procedimentos alternativos na doença do intestino delgado (população total).

Na análise de subgrupos de estudos de OGIB o RD agrupado foi de 36,9% (IC 95% 29,6–44,1) ($P < 0,0001$). Todos os estudos, exceto um, tiveram o Push Enteroscopia como comparador. O resultado em favor da CE foi significativamente maior quando comparados com Push Enteroscopia (OR 4,3, 95% IC 3.1–6.0) ($p < 0,001$). O NND calculado para este subgrupo foi 3 (IC95% 3–5).

4.7.1 Resumo das principais revisões sistemáticas identificadas:

Informações detalhadas sobre os resultados dessas revisões sistemáticas são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Principais resultados dos estudos avaliados.

Estudo	Tipo de Estudo	Desfechos medidos	Resultados
Sulbaran <i>et al</i> (16)	Revisão Sistemática com metanálise Bases utilizadas: MEDLINE (via PubMed), Embase LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature) (via BVS [Biblioteca Virtual em Saúde] e Cochrane Objetivo: determinar a sensibilidade e especificidade da enteroscopia assistida por tubo (OAE), bem como a concordância diagnóstica entre EOA e CE para pólipos do intestino delgado e tumores. Estudos incluídos: 15 Número de Pacientes: 821	Para os desfechos primários foram usadas as medidas de sensibilidade, especificidade, Razão de Verossilhança Positiva (PLR) e Razão de Verossilhança Negativo (NLR)	A sensibilidade agrupada, especificidade, razão de verossilhança positiva e razão de verossilhança negativa foram os seguintes: 0,89 (95% intervalo de confiança [IC] 0,84-0,93), com heterogeneidade $\chi^2 = 41,23$ ($P = 0,0002$) e inconsistência (I^2) = 66,0% ; 0,97 (IC95% 0,95-0,98), com heterogeneidade $\chi^2 = 45,27$ ($P = 0,07$) e inconsistência (I^2) = 69,1%; 16,61 (IC95% 3,74-73,82), com heterogeneidade Cochrane $Q = 225,19$ ($P < 0,01$) e inconsistência (I^2) = 93,8%; e 0,14 (IC95% 0,05–0,35), com heterogeneidade Q de Cochrane = 81,01 ($P < 0,01$) e inconsistência (I^2) = 82,7%, respectivamente. Uma curva resumida de curva de operação característica do receptor (SROC) foi construída, e a área sob a curva (AUC) foi de 0,97. Conclusão: O resultado demonstrou uma alta concordância entre o teste de acurácia diagnóstica entre o Duplo Balão Enteroscópico e a Cápsula Endoscópica, sugerindo que os dois métodos podem ser complementares. Dentre as Cápsulas Endoscópicas a mais utilizada foi a cápsula Pillcam
Segarajasingam <i>et al</i>(17)	Estudo clínico randomizado Critérios de randomização: Entre março de	Taxa de detecção de lesões em diagnósticos iniciais e acompanhamento dos pacientes que realizaram o	As taxas de detecção de lesões em diagnósticos iniciais mostraram que ≥ 1 lesão foi detectada na maioria dos pacientes. A CE detectou lesões (independentemente do sangramento) em mais pacientes que PE (72,5% 48,7%; $P = 0,03$) e também em mais

<p>2006 e dezembro de 2009 todos os pacientes consecutivos adultos (≥ 18 anos de idade) encaminhados ao Centro de Saúde da Universidade McGill (Montreal, Quebec) com OGIB</p> <p>Objetivo: Avaliar os resultados diagnósticos e desfechos clínicos a comparando a videoendoscopia (CE) com enteroscopia por push (PE).</p> <p>Número de Pacientes Randomizados: 79</p>	<p>procedimento e apresentaram reincidiva</p>	<p>loais por paciente ($1,9 \pm 1,8$ versus $0,6 \pm 0,7$, respectivamente; $P < 0,01$)</p> <p>O rendimento diagnóstico foi comparável entre as duas modalidades com em relação ao estômago e duodeno, mais pacientes tinham lesões detectado no jejuno por CE do que por PE (57,5% versus 12,8%; $P < 0,01$). A CE também detectou lesões no íleo e cólon (regiões não atingido pelo PE) para os quais não foram feitas comparações.</p> <p>As lesões identificadas pela CE foram mais prováveis de serem consideradas causas de sangramento do que aquelas identificadas pelo PE (79,3% versus 35,0%; $P = 0,01$; certo: 17,2% versus 0,0%; $P = 0,05$).</p> <p>Os tipos de lesões identificadas entre as duas modalidades de imagem eram comparáveis. No decorrer do estudo, as taxas de pacientes relatando sangramento agudo ou crônico em andamento em pelo menos uma consulta de acompanhamento não diferiram entre os grupos CE e PE (agudo: 40,0% versus 38,5%; P não significativo; crônica: 32,5% versus 45,6%, respectivamente; $P > 0,05$). Os pacientes apresentaram uma média de $0,9 \pm 1,6$ documentado episódios hemorrágicos ao longo do estudo e mais uma vez, este resultado não diferiram entre os pacientes com CE e PE ($0,8 \pm 1,3$ versus $1,1 \pm 1,9$; $P > 0,05$).</p> <p>Conclusão: o estudo mostrou que em relação ao desfecho primário a CE teve vantagem diagnóstico sobre PE, primeiro em pacientes com OGIB, especialmente no que diz respeito a Detecção de lesões do intestino delgado, afetando a certeza clínica e outras investigações do intestino delgado, sem diferenças subsequentes.</p>
---	---	--

Teshima <i>et al</i> (18)	<p>Revisão Sistemática com Metanálise</p> <p>Bases utilizadas: Pubmed, Embase e Cochrane com dado limite de primeiro de janeiro de 2010 e resumos na conferência de Doenças Digestivas em 2007, 2008 e 2009</p> <p>Objetivo: avaliar o rendimento diagnóstico dos procedimentos envolvendo cápsula endoscópica e Duplo Balão Enteroscópico</p> <p>Estudos incluídos: 10</p> <p>Número de Pacientes: 1255</p>	<p>Rendimento diagnóstico por comparação direta (dados agregado dos resultados) e por metanálise envolvendo análise de subgrupo para pacientes que usaram o procedimento de CE previamente ao DBE para localização do sangramento</p>	<p>Em relação o rendimento diagnóstico os dados dos resultados agregados dos estudos mostrou que para a CE foi de 61,7% (intervalo de confiança de 95% [IC] 47,3–76,1) e para o DBE foi de 55,5% (IC95% 48,9–62,1).</p> <p>O resultado da metanálise dos 10 estudos comparando o rendimento diagnóstico do CE comparado com DBE foi um Odds Ratio de 1,39 (95% CI 0.88, 2.20; P = 0.16) Favorável à CE.</p> <p>Análise de subgrupo do rendimento diagnóstico do DBE realizada após um procedimento envolvendo a CE com resultado previamente positivo foi calculada apenas a partir daqueles estudos que forneceram dados suficientes. Neste caso o rendimento diagnóstico combinada foi de 75,0% (IC95% 60,1–90,0) e o odds ratio para o rendimento diagnóstico do DBE realizado após um CE previamente positivo em comparação com o DBE realizado em todos os pacientes foram 1,79 (IC 95% 1,09-2,96; P = 0,02).</p> <p>Conclusão: os resultados desta metanálise demonstram que CE tem um resultado minimamente favorável comparado ao DBE, porém sem significância estatística no diagnóstico do Sangramento Gastrointestinal Obscuro, mas por não ser invasivo a CE apresenta se como uma ligeira vantagem. O rendimento do DBE é significativamente melhorado quando a CE é usada previamente com resultado positivo.</p>
Wang <i>et al</i> (19)	<p>Revisão Sistemática com metanálise</p> <p>Bases utilizadas: Pubmed, Embase e Cochrane correspondente ao período de 1997 a 2012</p> <p>Estudos Incluídos: 18 (10 Estudos prospectivos e 8 Estudos retrospectivos)</p> <p>Número de Pacientes: 660</p>	<p>Rendimento Diagnóstico (DY) de Enterografia (CTE) (n =294) sete estudos compararam CET com Cápsula Endoscópica (CE) (n = 279), dois estudos compararam CTE com Duplo Balão Enteroscópico (DBE) (n = 63) e três estudos comparados ETC com angiografia de subtração mesentérica digital (DSA) (n = 49)</p>	<p>Para esta avaliação foi usado o resultado dos setes estudos que compararam CET com CE. A DY de CTE para todos os achados foi de 34% vs 53% para a CE com um rendimento Incremental (YA) de -19% (IC 95%: -34% a -4%). A análise deste dados agrupados de YA do CTE entre CE para lesões vasculares, inflamatórias, neoplásicos e outras lesões foram de -4% (IC 95%: -8% a 0%), -5% (IC95%: -10% a 0%), 0% (IC95%: -8% a 7%) e -5% (IC 95%: -15% a 6%), respectivamente. Estes resultados sugeriram que havia diferenças significativas na DY de Lesão Vascular (P = 0,03) e inflamatório (P = 0,04) lesões entre CTE e CE, mas sem diferenças significativas no DY de neoplasia (P = 0,91) ou outras lesões (P = 0,4).</p> <p>Conclusão: O estudo concluiu que CTE é uma excelente ferramenta de diagnóstico em pacientes com OGIB, podendo também</p>

			desempenhar um papel complementar a CE
Brito <i>et al</i> (20)	<p>Revisão Sistemática com metanálise</p> <p>Bases utilizadas: MedLine (via PubMed), LILACS (via BVS) e bancos de dados virtuais Cochrane / CENTRAL</p> <p>Estudos Incluídos: 17</p> <p>Número de Pacientes: 2043</p>	<p>Número de Lesões, fontes de sangramento, Lesões vasculares e outras fontes incluindo úlceras, , erosões e massa anormal.</p>	<p>Na análise por paciente, os 17 estudos incluídos envolveram 1477 lesões. Em 3150 exames (1722 VCE e 1428 DBE) realizados em 2043 pacientes. 2248 fontes de sangramento foram identificados, dos quais 1467 foram encontrados lesões vasculares e 781 foram relacionados para outras fontes, incluindo tumor, úlcera, erosões, pólipos e massa anormal.</p> <p>Oitocentos e sessenta e quatro (58,5%) lesões foram diagnosticadas por CE e 613 (41,5%) por DBE. Destes, 605 (40,9%) eram angiodisplasia; 5 (0,33%) eram varizes; 160 (10,8%) foram descrito como sangue e coágulos / sangramento, sangramento ativo ou sangramento; 11 (0,74%) foram manchas vermelhas; 45 (3,04%) foram descritos como malformação arteriovenosa; 10 (0,67%) Lesões de Dieulafoy; 7 (0,47%) angiomas; e 74 (5,01%) foram descritos genericamente lesões vasculares.</p> <p>A sensibilidade do DBE foi de 84% [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,82-0,86; heterogeneidade: 78,00%] e a especificidade foi de 92% (IC95%: 0,89-0,94; heterogeneidade: 92,0%). A razão de verossimilhança positiva foi de 11,29 (IC95%: 4,83 26,40; heterogeneidade: 91,6%) e a razão de verossimilhança negativa foi 0,20 (IC 95%: 0,15-0,27; heterogeneidade: 67,3%). A probabilidade pós-teste foi de 41,6% para DBE na população estudada e 85% para CE. A área sob a curva ROC foi de 0,9469 para DBE e 0,95926 para CE . A diferença entre as áreas sob curvas ROC independentes foi 0,006, e o valor de P foi de 0,41 (bicaudal). A realização de DBE após CE aumentou o rendimento diagnóstico para lesão vascular em 7%, ou seja de 83% para 90%.</p> <p>Conclusão: A precisão diagnóstica da detecção de sangramento do intestino delgado de uma fonte vascular é aumentada com o uso de uma CE isolada em comparação com o DBE isolado. No entanto, o uso concomitante aumenta a taxa de detecção da fonte de sangramento.</p>
Chen <i>et al</i> (21)	<p>Revisão Sistemática com metanálise</p>	<p>Comparar o rendimento diagnóstico da CE</p>	<p>Os resultados da metanálise indicaram que não houve diferença entre o rendimento da CE e DBE [170/277 vs 156/277, OR 1,21 (95%</p>

	<p>Bases utilizadas: Pubmed, Embase, Elsevier ScienceDirect, o banco de dados de texto completo de periódicos acadêmicos da China e Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Estudos Incluídos: 8</p> <p>Número de Pacientes: 277</p>	<p>com o DBE, por meio de estudos Prospectivos. A medida usada para demonstrar o resultado do rendimento diagnóstico foi o odds ratio (OR).</p>	<p>CI: 0,64-2,29)].</p> <p>Com base na análise de sub-grupo, o rendimento da CE foi significativamente maior do que o duplo balão enteroscópico sem combinação de abordagens de inserção oral e anal [137/219 vs 110/219, OR 1,67 (95% CI: 1,14-2,44), $P < 0,01$] mas não superior o rendimento do DBE com combinação das duas abordagens de inserção [26/48 vs 37/48, OR 0,33 (IC 95%: 0,05-2,21), $P > 0,05$]]</p> <p>Para a hemorragia gastrointestinal obscura também foi realizada e mostrou resultados semelhantes, em que o rendimento diagnóstico da CE foi significativamente maior do que o de DBE sem combinação de abordagens de inserção oral e anal [118/191 vs 96/191, modelo fixo: OR 1,61 (IC 95%: 1,07-2,43), $P < 0,05$]], porém rendimento da CE foi significativamente menor que o DBE por abordagens combinatória oral e anal [11/24 vs 21/24, fixo modelo: OR 0,12 (IC 95%: 0,03-0,52), $P < 0,01$]].</p> <p>Conclusão: O resultado do estudo mostrou que a CE e o DBE são modalidades eficazes para o diagnóstico de doenças do intestino delgado. Um procedimento com DBE dirigido por cápsula pode ser melhor tolerado; o procedimento de DBE com combinação de abordagens oral e anal pode ser mais sensível e o resultado pode ser mais confiável. A escolha do teste inicial deve depender do estado físico do paciente, tecnologia disponível, preferências do paciente e potencial para endoscopia terapêutica.</p>
Westerhof <i>et al</i> (22)	<p>Revisão Sistemática sem metanálise</p> <p>Bases utilizadas: Pubmed</p> <p>Estudos Incluídos: 9</p>	<p>Comparar o rendimento diagnóstico da CE com o DBE e PE, por meio de estudos Prospectivos e retrospectivos. A medida usada para demonstrar o resultado do rendimento diagnóstico foi o rendimento Diagnóstico (DY)</p>	<p>Estudos envolvendo Sangramento gastrointestinal Obscuro tiveram o rendimento diagnóstico da CE e DBE variando entre 38 e 83% para CE, e entre 43 e 75% para DBE. Considerando todos os estudos em conjunto, o diagnóstico mais frequente foi angiodisplasias, seguido por tumores e ulcerações e erosões. Todo o intestino delgado foi mais visualizado pela CE em comparação com o DBE na maioria dos estudos. Em um estudo a investigação completa do intestino</p>

	<p>Número de Pacientes: 416</p>		<p>delgado foi alcançados pelo DBE e CE com taxas de sucesso semelhantes (70 e 68%, respectivamente). Complicações menores após DBE incluiu dor abdominal, náusea, incômodo na garganta ou lesão da mucosa devido ao contato com o overtubo. Na maioria dos estudos, as maiores complicações para DBE foram pancreatite (1,7%) e perfurações (0,8%). DBE foi considerado o procedimento mais doloroso que CE pelos pacientes. A duração do seguimento variou de 5 a 19 meses e as taxas de re-sangramento foram calculadas na maioria desses estudos e variou de 5 a 20%. Porém a taxa de sangramento foi reduzida em pacientes que combinaram o duplo procedimento (57% para 17%)</p> <p>Conclusão: A CE foi considerada como o procedimento preferido de diagnóstico em Sangramento gastrointestinal obscuro com base na sua segurança, tolerância do paciente e capacidade de visualizar todo o intestino delgado. A DBE deve ser considerada em pacientes com um achado positivo em CE exigindo avaliação .endoscópica e em casos com sangramento maciço comangiografia por TC normal. Assim os procedimentos devem ser complementares e não concorrentes;</p>
<p>Varela et al (23)</p>	<p>Revisão Sistemática sem metanálise</p> <p>Bases utilizadas: Pubmed, Embase, CRD (Centre for Reviews and Dissemination of the University of</p>	<p>Avaliar o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica (CE) em pacientes com doenças Gastrointestinais incluindo sangramento gastrointestinal obscuro.</p>	<p>Dos 11 estudos que avaliaram OGIB, o número de pacientes envolvidos foi de 20 a 200 por estudo. Quatro estudos determinaram o rendimento diagnóstico e 4 estudos avaliaram sensibilidade, esepficidade, valor Preditivo positivo (PPV) e negativo (NPV). A maioria dos estudos usou o Push Endoscópico como comparador.</p> <p>Cápsula endoscópica teve resultados positivos de 39% a 77% dos pacientes com</p>

	York), IBECs, IME, LILACS, and ISI Web of Knowledge.			OGB. O PE detectou lesões em menos de 40% dos pacientes em todos, exceto 1 estudo, nos quais o seu desempenho foi ligeiramente melhor que o do CE (61% vs. 52%).
	Estudos Incluídos: 37			Um estudo observou que a CE tinha um rendimento diagnóstico variando de 13% a 92%, dependendo se os pacientes tinham sangramento evidente atual ou passado e registrou um valor de 44% para sangramento oculto.
	Número de Pacientes: de 20 a 200 por estudo envolvendo OGB			A Sensibilidade variou de 79% a 95% e a especificidade variou de 75% a 100%. O VPP variou de 94% a 100% e o VPL de 80% a 100%. A CE levou a uma mudança no manejo terapêutico em 9% a 77% dos pacientes.
				Quanto à segurança, o evento adverso mais severo foi complicações decorrentes da retenção permanente da cápsula como consequência da presença de estenose ou fissuras que exigiam laparotomia. Em pacientes com OGB, essa porcentagem não excedeu 5%.
				A maioria dos estudos tinha o PE como comparador.
				Conclusão: Os estudos sugerem que a CE poderá ocupar a primeira linha diagnóstica em pacientes com OGB
Pasha et al (24)	Estudo de Metanálise	de Comparar o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica (CE) com Duplo Balão Enteroscópico (DBE) em doenças do intestino delgado usando a metanálise para demonstrar os resultados.		Dos estudos selecionados para a metanálise, 12 (3 artigos e 9 resumos) compararam CE e DBE. Os 11 estudos (3 artigos completos e 8 resumos) que preencheram os critérios de inclusão envolveu um total de 375 pacientes submetido a DBE por suspeita de doença do intestino delgado, incluindo 350 pacientes para hemorragia GI obscura. Não houve heterogeneidade entre os estudos e o rendimento global para CE e DBE usando um FEM foi de 60% (N 393) e 57%(N 356), respectivamente, com um IYW de 3% (P .42; IC 95%, 4% a 10%)
	Bases utilizadas: Pubmed, EMBASE, Cochrane Central Trials e			
	Estudos Incluídos: 22			

		Número de Pacientes: 375		<p>Dados sobre a análise de sensibilidade usando os estudos prospectivos publicados como artigos completos mostrou um significativo aumento do rendimento global da CE em relação ao DBE (IYW, 19%; IC 95%, 5% -33%) para diagnóstico de achados clinicamente significativos, e um rendimento não significativamente maiores para lesões vasculares (IYW, 7%; 95% IC, 5% a 19%) e tumores (IYW, 7%; IC 95%, 3% a 17%). Não houve diferença no rendimento para lesões inflamatórias (IYW, 0%; IC 95%, 10% a 10%). Não houve heterogeneidade encontrado nesta análise.</p> <p>Conclusão: a CE e DBE parecem ter um rendimento diagnóstico em pacientes com suspeita de doença do intestino delgado, incluindo OGIB. No entanto, a CE é frequentemente a opção diagnóstica inicial preferida devido à sua qualidade não invasiva, melhor tolerância e capacidade para ver o intestino delgado inteiro</p>
Triester et al (25)	Estudo de Metanálise	<p>Bases utilizadas: Pubmed, Embase, Cochrane Central e resumos do Colégio Americano de Gastroenterologia e da Conferência Internacional em Cápsula Endoscópica (2003 a 2004)</p>	<p>Metanálise prospectiva de estudos controlados, comparando os resultados da CE com outras modalidades para achados do intestino delgado em pacientes com OGIB e definir com mais precisão o benefício da CE</p>	<p>Dados sobre o rendimento diagnóstico dos resultados clinicamente significativos foram disponibilizados para 13 dos 14 estudos (n = 376). O rendimento diagnóstico foi de 56% para CE vs 26% para PE, com um IY de 30% (p <0,00001, 95% IC = 21 a 38%). NNT para a CE foi 3 (IC 95% = 2-4). Dados sobre o rendimento diagnóstico dos resultados foram clinicamente significativos.</p> <p>o rendimento diagnóstico vascular total: 36% (CE), 20% (PE). Teste para heterogeneidade: P = 0,16, I2 = 31,2% Teste para efeito global: P <0,00001</p> <p>O rendimento diagnóstico inflamatório total: 11% (CE), 2% (PE). Teste para heterogeneidade: P = 0,39, I2 = 5,2% Teste para o efeito global: P <0,0001</p>

Estudos
Incluídos: 20

Número de
Pacientes: 537

Rendimento diagnóstico neoplásico total: 4% (CE), 1% (PE). Teste para heterogeneidade: $P = 0,99$, $I^2 = 0\%$ Teste para efeito global: $P = 0,06$; Rendimento total restante: 6% (CE), 3% (PE). Teste para heterogeneidade: $P = 0,03$, $I^2 = 52,5\%$ Teste para efeito global: $P = 0,22$ e Rendimento para outros achados: 6% (CE), 3% (PE), teste para heterogeneidade: $P = 0,03$, $I^2 = 52,5\%$. Teste para efeito global: $P = 0,22$

Conclusão: Em resumo a CE é superior ao PE e radiografia do intestino delgado para o diagnóstico de doenças do intestino delgado em pacientes com OGIB e pode ser comparável à endoscopia intra-operatória.

Marmo et al
(26)

Estudo de
Metanálise

Bases utilizadas:
Pubmed,
Embase,
Cochrane
Conteúdos
atuais

Estudos
Incluídos: 17

Número de
Pacientes:
526

de Metanálise de
Estudos prospectivos para
avaliar o papel da
CE no diagnóstico
de lesões na
mucosa do
intestino delgado
com o objetivo de
determinar o
rendimento
diagnóstico e a
segurança da CE
vs. modalidades
alternativas de
diagnóstico como
Push Enteroscopia
ou enteróclisis)
em pacientes com
doenças do
intestino delgado.

Os resultados indicaram uma relevância clínica e estatística significativa para CE sobre a modalidade alternativa no diagnóstico de doenças do intestino delgado. No modelo fixo o efeito medido como RD agrupado em todos os estudos foi de 40,8% (IC 95% 35,6-45,9) ($P < 0,0001$) e OR 4,9 (IC 95% 3,9-6,4) ($P < 0,001$).

Na análise de subgrupos de estudos de OGIB o RD agrupado foi de 36,9% (IC 95% 29,6-44,1) ($P < 0,0001$). Todos os estudos, exceto um, tiveram o Push Enteroscopia como comparador. O resultado em favor da CE foi significativamente maior quando comparados com Push Enteroscopia (OR 4,3, 95% IC 3.1-6.0) ($p < 0,001$). O NND calculado para este subgrupo foi 3 (IC95% 3-5).

No geral, em 526 pacientes submetido ao CE, o ceco não foi visualizado em 68 pacientes (12,9%, IC95% 10,2-16,1). Este desfecho envolveu 48 pacientes investigados por OGIB (16,6%, IC95% 12,5-21,4)

Os eventos adversos, ou seja retenção da cápsula foram registrados em 29 pacientes (5,5%) (IC95% 3,7-7,8). Na população com OGIB, houve 15 eventos adversos relacionados à retenção da CE (5,2%,IC de 95% 2,9 - 8,4).

Conclusão: A cápsula endoscópica foi considerada um procedimento simples e não invasivo que pode ser realizado amplamente, considerando que no estudo apenas 6,5% dos pacientes tinham uma contra indicação para CE e permite a modificação da estratégia terapêutica em até 66% dos casos sendo considerado com alternativa de primeira escolha;

4.8. Resultados da busca econômica realizada

Após a realização da busca nas bases de dados, 176 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 13 estudos para leitura na íntegra. Destes, 3 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 19).

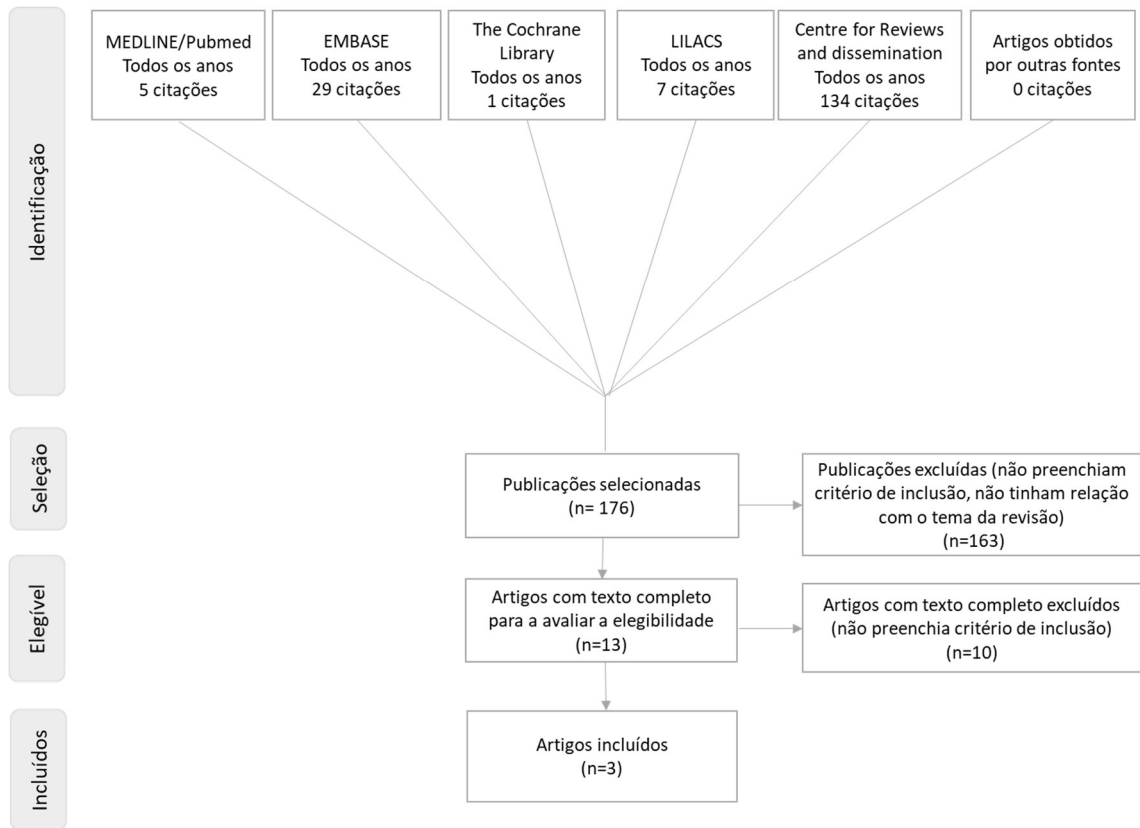


Figura 19. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Os artigos selecionados após leitura completa estão descritos na Tabela 4, identificados por autores, periódico e ano.

Tabela 9. Artigos Selecionados para leitura completa

Autores	Periódico	Ano
Marmo <i>et al.</i> , (28)	European Journal of Gastroenterology and Hepatology	2007
Gerson <i>et al.</i> , (29)	Gastrointest Endosc.	2008

Descrição dos estudos econômicos selecionados

Marmo et al., 2007(28)

Marmo e colaboradores avaliaram por meio de um estudo farmacoeconômico a custo-efetividade incremental do uso da cápsula endoscópica (CE) em pacientes com sangramento gastrointestinal, através do seu rendimento diagnóstico versus os outros procedimentos de imagem avaliados. Para isso foi realizado um estudo retrospectivo em 9 unidades gastroenterológicas italianas de 2003 a 2005, onde envolveu 369 pacientes consecutivos com Sangramento gastrointestinal de origem obscura que realizaram o exame. Os pacientes foram submetidos a duas alternativas diagnósticas: uma incluindo CE e uma não incluindo CE (outros procedimentos). Os dados dos pacientes foram relatados em questionários detalhados com foco em vias diagnósticas e terapêuticas. Nenhum critério de exclusão foi identificado.

Desfechos em Saúde Medidos foram eficácia e segurança da CE Cálculos do Custo: O Diagnosis Related Groups (DRG) é um sistema de 500 categorias construídas para descrever a complexidade da cuidados em termos de consumo de recursos. Neste sistema, grupos homogêneos de procedimentos/diagnósticos correspondem a taxas de custo predeterminadas, por meio de código, por exemplo era reembolsado 1.884,00 Euros como diagnóstico eletivo (pacientes com sangramento obscuro-oculto) ou 2.141,00 Euros como emergência diagnóstico (pacientes com sangramento obscuro-evidente).

A análise de custo efetividade evidenciou que apenas 28,0% dos pacientes deste estudo tiveram resultados positivos com outros procedimentos diagnósticos vs. 58,4% com CE.

O custo mediano para um diagnóstico positivo foi significativamente menor com CE: foi calculado para ser 2090.76 Euros(\pm 502,23) para os pacientes que foram submetidos a CE, comparado com 3828.83 Euros (\pm 3034.13) para os pacientes foram investigados com outros procedimentos além do CE (P <0,05 teste U de Mann-Whitney). A ampla variabilidade do desvio padrão, particularmente no grupo de pacientes que recebeu o diagnóstico com procedimentos diferentes da CE, reflete a alta taxa (quase 40%) de readmissão hospitalar neste grupo; um paciente teve nove admissões diferentes para a mesma queixa. O custo-efetividade incremental para o diagnóstico positivo foi de 5.717,33 Euros.

A simulação de bootstrap para todas as internações hospitalares identifica claramente a CE como um procedimento de economia de custos independentemente dos limites de confiança de 95%.

A mesma simulação realizada para uma única admissão hospitalar mostra que os intervalos de confiança de 95% estão todos dentro dos dois domínios principais de mais eficaz e menos oneroso (46,4%) e o mais eficaz e mais caro (53,6%).

Sangramento gastrointestinal obscuro e oculto foi registrado em 177 pacientes (48%). Entre os pacientes, 60,9% tiveram pelo menos uma internação hospitalar, e 21,2% pelo menos duas e 1,2% dos sangramentos obscuros tiveram até nove internações. No geral, 58,4% dos pacientes tiveram resultados positivos com a enteroscopia por cápsula em comparação com 28,0% que fizeram outros procedimentos de imagem. O custo médio de um diagnóstico positivo com enteroscopia de cápsula foi de 2.090,76 euros e envolveu outros procedimentos com custo médio de 3.828,83 euros. Desta forma, apresentou uma economia média de 1.738,07 euros para um diagnóstico positivo. Assim a CE foi considerada um procedimento *Cost Saving* e com melhor resultados econômicos para pacientes com sangramento gastrointestinal Obscuro. Para isso a CE deve ser usada como a primeira linha no teste diagnóstico após endoscopia digestiva alta e colonoscopia total.

Gerson *et al.*, 2008(29)

Este estudo fez uma análise de decisão para explorar a estratégia de diagnóstico ideal envolvendo hemorragias gastrointestinais obscuras.

Foi realizado uma análise de custo-efetividade para avaliar os desfechos e custos de intervenções usando o software de análise de decisão (TreeAge Pro 2005 Suite; TreeAge Software, Boston, Mass). Uma árvore de decisão foi criada comparando 6 braços sendo, ausência de terapia (braço de referência) e 5 modalidades concorrentes para um paciente de 50 anos com sangramento evidente e obscuro. Os procedimentos concorrentes foram: (1) enteroscopia, (2) enteroscopia intraoperatória, (3) angiografia, (4) Duplo Balão Enteroscópico, anterógrada inicial e seguida DBE retrógrado se o paciente teve sangramento contínuo e (5) Cápsula Endoscópica (CE) do intestino delgado seguido de um DBE guiado pelos achados da CE. Pacientes no braço da CE só iria proceder um DBE se tivessem sangramento obscuro persistente após o exame da CE.

Pacientes com resultados de exames normais para a CE e hemorragia GI contínua seriam submetido ao DBE anterógrado inicial, com a suposição de que uma lesão poderia não ter sido diagnosticada no exame da CE realizada anteriormente. Realizou se uma análise prospectiva na

perspectiva do pagador com horizonte temporal de 1 ano usando ciclo mensal para probabilidade de hemorragia, cessação de sangramento e alterações relacionadas à qualidade de vida (QALY).

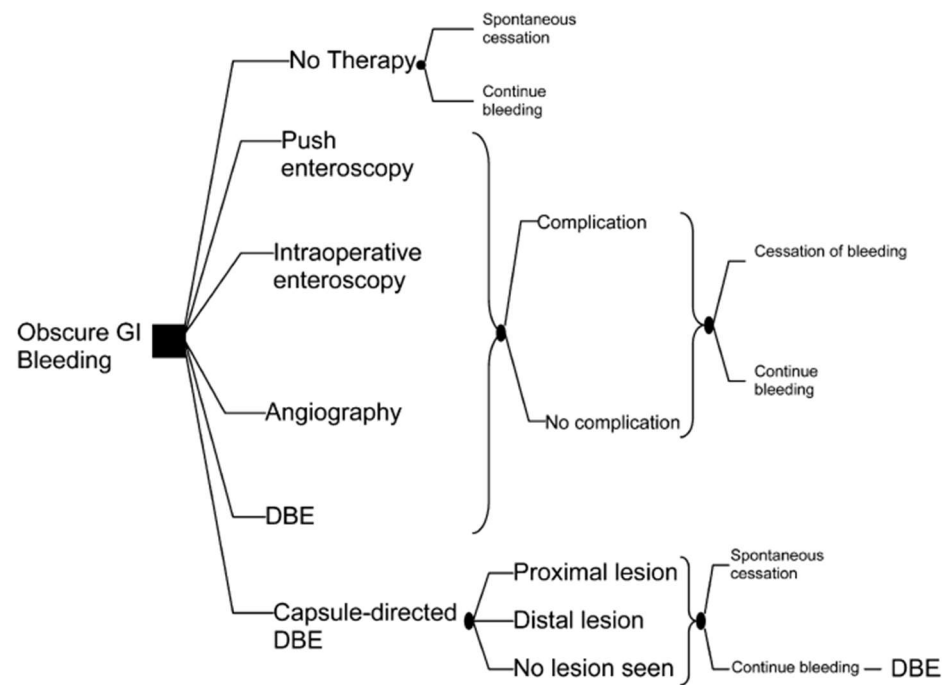


Figura 20. Árvore de Decisão do estudo de Gerson e colaboradores.

Também foi estabelecido uma modelagem de Markov estabelecendo ciclo de 3 meses, para os pacientes permanecerem no estado de sangramento (seta recursiva) ou progredir para um novo estado de saúde, como demonstrado por uma seta reta. Os pacientes podem parar de sangrar espontaneamente ou através de uma intervenção endoscópica ou cirúrgica. As taxas de transição entre os estados de saúde foram derivadas da literatura.

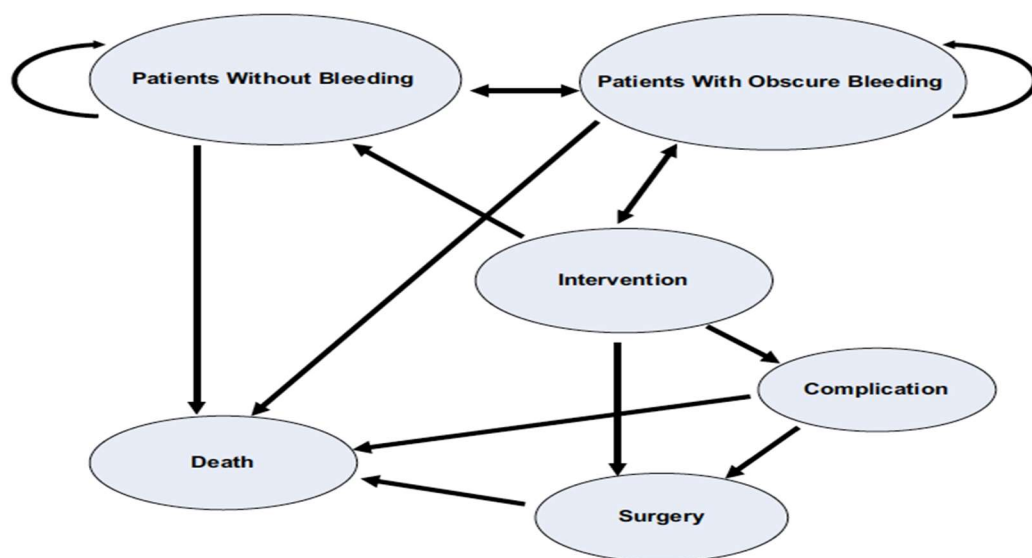


Figura 21. Diagrama de Markov para pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro. Os pacientes entram no modelo com sangramento obscuro.

Foi calculado o índice de custo-efetividade incremental (ICER) entre o braço sem tratamento e a estratégia mais eficaz. Para este modelo, o ICER representou um adicional de custo acumulado para obter a maior fração de QALY ao adotar o procedimento mais caro porém a estratégia mais eficaz. Se um dos braços era menos dispendioso e mais eficaz do que o outro, então essa estratégia foi classificada como dominante. Foram realizadas também análises de sensibilidade multivariadas para avaliar os efeitos de diferentes custos e probabilidades sobre os intervalos derivados da revisão da literatura científica.

Foi feito uma simulação de Monte Carlo para simultaneamente alternar todas as variáveis chave identificadas durante a análise de tornado.

Um DBE inicial foi a abordagem com melhor custo-efetividade. O braço de não-terapia custou US\$ 532 e foi associado a 0,870 QALYs em comparação com US\$ 2.407 e 0,956 QALYs para a abordagem com DBE, que resultou em uma relação de custo-efetividade incremental de US\$ 20.833 por QALY ganho. Em comparação com a abordagem do DBE, a CE inicial foi mais dispendiosa e menos eficaz. O braço do DBE inicial resultou em uma taxa de cessação do sangramento de 86% em comparação com 76% para o braço da CE e 59% para o braço sem terapia. Os resultados do modelo foram robustos devido a uma ampla gama de análises de sensibilidade.

Como o DBE é um procedimento demorado e difícil, foi avaliado o número de procedimentos de DBE necessário na estratégia “DBE inicial” em comparação com a estratégia da CE. Assumindo uma coorte de 1000 pacientes, todos exigiria um DBE oral inicial e em seguida, aproximadamente 130 exigiria procedimentos posteriores de DBE retal em função do sangramento contínuo. No braço inicial da CE, todos os 1000 pacientes passariam por uma CE e destes 237 pacientes necessitariam de um DBE após o exame da CE devido a sangramento contínuo e, subsequentemente, 47 pacientes teriam sangramento contínuo e exigiriam um DBE.

A média de ICER destes 1000 ensaios foi de \$ 28.600 por QALY (US \$ 27.871 e US \$ 41.680). A porcentagem de ensaios que resultaram em custos menores do que os limites de disposição a pagar (US\$ 50.000 e US\$ 100.000) foram 86% e 99% respectivamente. Se uma fonte pagadora estava disposta a pagar US\$ 50.000 por paciente com cessação de sangramento para o uso de DBE, então 86% dos pacientes nesta simulação estaria dentro do orçamento.

Portanto, uma CE inicial foi associada com uma carga de trabalho reduzida de DBE, evitando complicações referentes ao procedimento de endoscopia já que apenas os pacientes com sangramento seriam submetidos ao exame de DBE subsequente.

O estudo concluiu que um DBE inicial é a abordagem mais custo efetiva para pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro. Contudo, um DBE dirigido por CE pode estar associado a um melhor resultado a longo prazo, devido ao potencial de menor complicações e diminuição da utilização de recursos endoscópicos.

Somsouk et al., 2008(30)

Procedimentos envolvendo Cápsula Endoscópica (CE) e Duplo Balão Enteroscópico (DBE) permitem um exame completo do intestino delgado, mas consome recursos orçamentários adicionais. Uma análise de minimização de custos determinou a estratégia de gestão inicial e ideal para diagnóstico de sangramento gastrointestinal obscuro (OGIB).

O estudo comparou 5 estratégias diagnósticas: (1) SBFT (Raio x em tempo real usando contraste de bário), (2) enteróclise (EN), (3) enteroscopia por push (PE), (4) CE ou (5) DBE. A incorporação de vários testes foi permitida com custos retirados da perspectiva do pagador.

Os custos, sem os encargos, foram a base para estimar os custos nesta perspectiva onde os custos incluíram os custos direto do atendimento para a prestação de serviços. Esses custos foram retirados da literatura e somado aos dados de 2006 do Centro de “Medicare” e “Medicaid”, que

são Serviços de Ajuda Médica (CMS). A utilização de recursos de pacientes internados foi baseada em grupos relacionados a diagnósticos, enquanto os dados ambulatoriais foram baseados em classificação de pagamento. O custo do DBE anterógrado ou retrógrado foi estimado nos custos de procedimentos designados para enteroscopia do intestino delgado e reembolsado pela CMS.

A estratégia menos dispendiosa foi o DBE inicial com um custo de US\$ 3.824. A CE inicial custava US\$ 440 incrementais, enquanto o SBFT e o EN custavam US\$ 488 e US\$ 508 relativos ao DBE. O custo de uma estratégia utilizando o PE inicial foi mais caro e com um custo incremental de US\$ 585 em relação ao DBE.

A CE tornou-se a estratégia preferida quando o custo do DBE anterógrado ou retrógrado ultrapassou US\$ 1.849 ou quando a sensibilidade do DBE caiu abaixo de 68%. Quando o custo do DBE ultrapassou US\$ 2.473, o PE tornou-se uma estratégia inicial viável. Variações em outras suposições, incluindo a sensibilidade da CE, custos e complicações relacionadas a CE não alteraram a ordem das estratégias preferidas.

Para a Análise de Sensibilidade Bidirecional e assumindo uma sensibilidade de 90% para CE, esta tornou-se uma alternativa viável quando o custo do DBE ultrapassou US\$ 1.650. No entanto, a CE deixou de ser viável uma vez que a sensibilidade caiu abaixo de 66%. PE tornou-se uma alternativa viável quando os custos do DBE excedeu US\$ 1.950. Variando o custo da CE com o custo do DBE, revela que a CE não era uma estratégia viável sempre que os custos desta ultrapassavam US\$ 875 ou quando o custo do DBE era menor que US\$ 975. O PE só foi viável quando o custo do DBE ultrapassou US \$ 2.000 e o custo da CE excedido US\$ 600

A simulação de Monte Carlo demonstrou que quando a terapia ou diagnóstico histológico foi o desfecho medido no modelo, o DBE foi a estratégia inicial preferida em 77% dos ensaios. A CE inicial foi preferida em 9% dos ensaios simulados, enquanto o PE foi preferido em 8%. EN e SBFT foi preferido em 6% dos ensaios.

Para a estrutura do Modelo Alternativo, considerando se que o DBE não estava disponível como Teste de diagnóstico inicial, a CE foi a estratégia preferida. A preferência pela CE foi sensível a um limiar de custo de US\$ 1.190 e a taxa de retenção da cápsula foi de 3%, acima da qual o PE tornou-se a estratégia preferida. Além disso, o PE tornou-se a estratégia preferida se mais de 64% das lesões localizavam-se dentro do alcance do PE. A variação em outros insumos não alterou a ordem das estratégias preferidas, incluindo a sensibilidade da CE. A simulação de Monte Carlo revelou que, se o DBE estava indisponível, a CE foi a estratégia preferida em 45% dos ensaios, enquanto o PE foi preferido em 24%. EN e SBFT foram preferidos em 16% e 15% dos ensaios simulados, respectivamente.

No Modelo Endpoint a CE foi a estratégia menos dispendiosa, ou seja US\$ 1.826 por paciente avaliado para Sangramento gastrointestinal obscuro. O DBE estava preferido quando o custo da CE ultrapassou US\$ 936 ou quando o custo do DBE era inferior a US\$ 716.

O DBE também foi preferido quando a sensibilidade da CE foi menor que 63%, ou quando mais de 78% das lesões foram localizadas no segmento proximal do intestino delgado. A preferência por SBFT foi alcançada quando sua sensibilidade para lesões excedeu 35%, enquanto a preferência por EN ocorreu quando seu custo foi inferior a US\$ 190 ou quando a sensibilidade para lesões não planas excedeu 50%. PE só foi preferido quando o seu custo caiu abaixo de US\$ 409. Aumento na prevalência de lesões não planas, como a probabilidade de neoplasia maior que 16% ou probabilidade de úlcera maior que 31%, resultou em preferência para EN como teste inicial.

O estudo concluiu que uma estratégia usando o DBE inicial para avaliar Sangramento gastrointestinal obscuro oculto após endoscopia negativa e a íleo colonoscopia parece ser menos onerosa se o objetivo do teste for diagnóstico ou tratamento definitivo. No entanto, a CE inicial é preferida se a capacidade do DBE for insuficiente para a demanda ou se o custo do DBE anterógrado ou retrógrado exceder US\$ 1.849 ou se a sensibilidade de DBE for inferior a 68%. Alternativamente, se o objetivo for limitado à identificação visual, a CE inicial pode ser preferida. Dado o reembolso definido para o DBE em relação ao seu procedimento prolongado, o custo fixo de investimento de capital e a necessária habilidade técnica para executar o procedimento, faz com que a capacidade do DBE provavelmente permaneça baixa. Portanto, é provável que a CE seja visto como teste inicial viável na avaliação do Sangramento gastrointestinal obscuro.

5. CAPACIDADE INSTALADA

No Brasil, a capsula endoscópica foi registrada em 2013 e desde então já vindo sendo utilizada por alguns centros. (31)


Resultado da Consulta Genérica						
	Nome Comercial	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Tipo Produto
	CÁPSULAS PILLCAM	10349000437	25351.003297/2015-00	AUTO SUTURE DO BRASIL LTDA - 01.645.409/0001-28	Publicado deferimento	Produto para Saúde

Figura 22. Número de registro das capsulas endoscópicas PILLCAM® com registro no Brasil.

Por meio de um levantamento através do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), que contempla dados da totalidade dos estabelecimentos de saúde brasileiros, foi possível identificar como será efetivamente a difusão da capsula após a incorporação no ROL da ANS.(32)

Utilizando o filtro de todos os estabelecimentos que possuíam o endoscópio digestivo em sua instituição foi possível identificar 1.395 estabelecimentos, conforme demonstra a Figura 23.

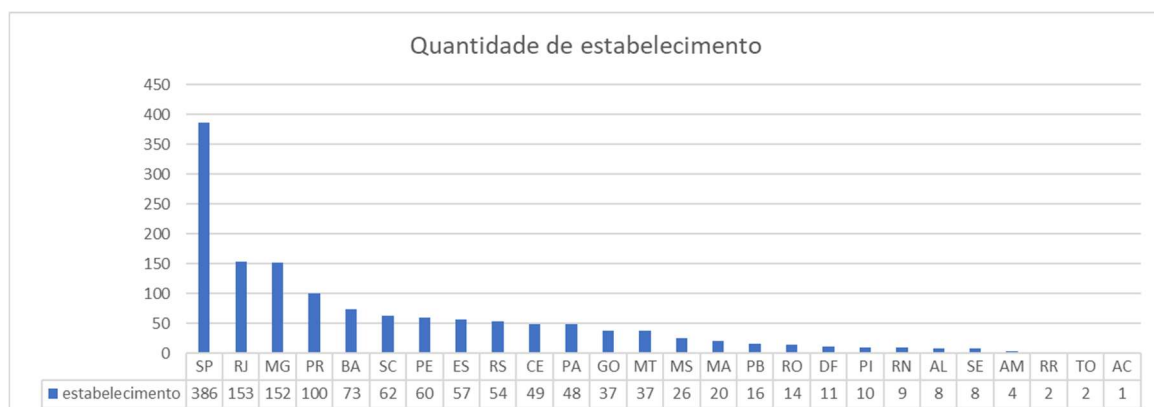


Figura 23. Quantidade de estabelecimento.

Através desse levantamento foi possível identificar os CBOs, sendo as principais especialidades relacionadas a medico gastroenterologista e medico endoscopista. Foi identificado 1.953 potenciais médicos para utilização da capsula endoscópica PILLCAM®, sendo o detalhamento apresentado na Figura 24.



Figura 24. Quantidade de profissionais envolvidos.

Sabendo que apenas 5% de todos os sangramentos gastrointestinais são de origem obscura, temos uma difusão da capsula endoscopica PILLCAM, relativamente menor.

6. ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DA ANS

6.1. Objetivo

A presente avaliação tem como finalidade determinar a custo-efetividade da técnica diagnóstica enteroscópica com uso da capsula endoscópica PILLCAM.

6.2. População-alvo

A população pertencente ao estudo, são de pacientes adultos submetidos ao diagnóstico de hemorragia gastrointestinal de origem obscura.

6.3. Horizonte temporal da análise

Para esta análise, como trata-se de um exame de caráter diagnóstico, levou-se em consideração o horizonte de tempo de diagnóstico da doença, assim como as complicações e eventos adversos relacionados ao episódio de diagnóstico médico. Analisou-se os custos e benefícios das técnicas na intervenção diagnóstica.

6.4. Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar do Brasil (SSS), visando a incorporação no Rol de procedimentos da ANS.

6.5. Comparadores

Foram consideradas como comparadoras as terapias diagnósticas atualmente incorporadas na ANS. O Rol prevê a cobertura de enteroscopia sob o número 40201147, que compete a utilização para realização de Enteroscopia com uso de sonda enteroscópica padrão, com um balão, ou com duplo balão (mais comumente utilizada no país), ou em espiral. Portanto optou-se por utilizar essas terapias como comparadores. Vale ressaltar que a análise econômica resultou apenas no diagnóstico e no rendimento diagnóstico das terapias e que a enteroscopia intraoperatoria

competete a um procedimento cirúrgico e não de diagnóstico, por esse motivo não foi incluído como comparador do modelo.

6.6. Taxa de desconto

Na análise não foi aplicada uma taxa de desconto, à custos e desfechos, por se tratar de apenas do evento diagnóstico e não do acompanhamento por mais de um ano, de acordo com as recomendações das diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde. (33)

6.7. Desfechos considerados

O desfecho primário da análise foi o de rendimento diagnóstico de todas as técnicas endoscópicas avaliadas para a identificação da fonte de sangramento obscuro em todos os pacientes. Também foi considerado os desfechos secundários de complicações decorrentes das técnicas diagnósticas comparadoras. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o diagnóstico do paciente, como os custos dos procedimentos, monitoramento e eventos adversos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde. (33)

6.8. Estrutura do modelo econômico

Foi elaborada uma análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no diagnóstico de pacientes com sangramento de origem obscura, com uso de enteroscopia por capsula endoscópica e seus comparadores.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo que segue as características de uma Árvore de Decisão, isto é, o racional de diagnóstico, eventos e progressão da doença são determinados pelas decisões e eventos prévios ao estado de saúde atual. Nesse tipo de modelo, o racional está dividido em nós de decisão, probabilidades e

desfechos, com possibilidades de escolhas e eventos futuros determinadas pelas escolhas e eventos prévios ao estado atual, apresentando ramificações de desfechos semelhantes aos “braços” de uma árvore.

Na análise desenvolvida, a população elegível foi submetida a uma das estratégias de diagnóstico comparadas (enteroscopia com capsula endoscópica, enteroscopia por “PUSH” e enteroscopia por balão), sendo avaliada apartir do seu rendimento diagnósticos e ao sucesso ou complicações decorrentes do procedimento. Caso ocorra sucesso no procedimento, ou seja, sem complicações, o resultado do exame pode ser conclusivo (identificação do sangramento) ou inconclusivo (não identificação). Se ocorrer complicações, cada procedimento possui suas características que foram empregadas no modelo.

A Figura 25 e Figura 26 representam esquematicamente a estrutura do modelo econômico

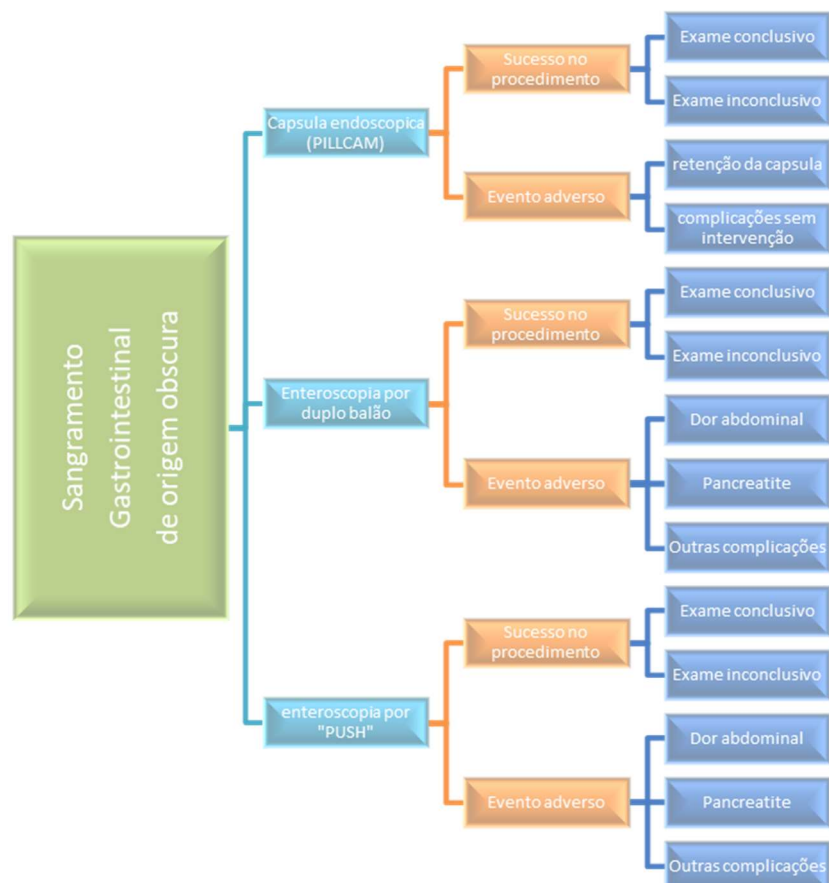


Figura 25. Representação esquemática do Racional do Modelo

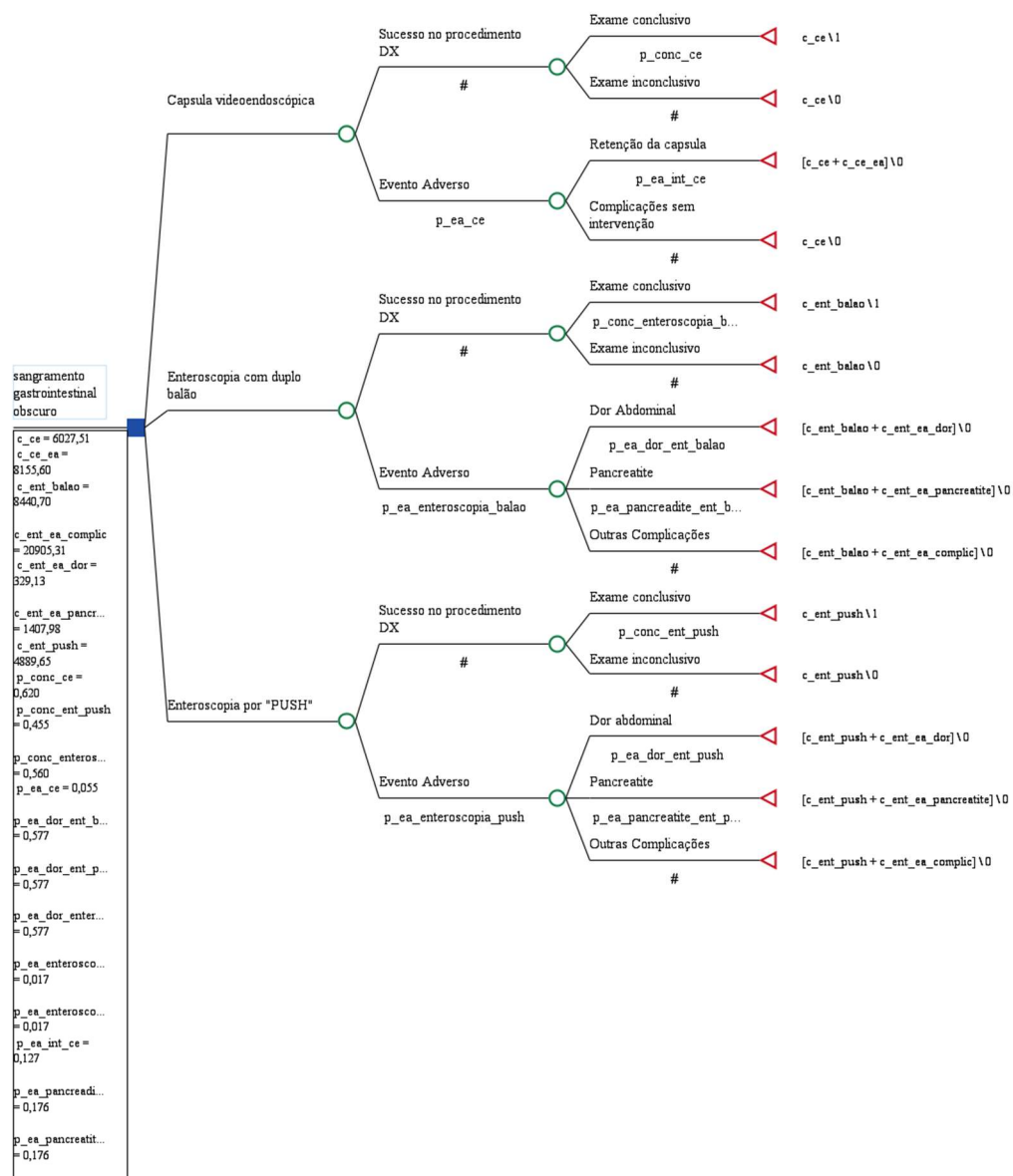


Figura 26. Representação esquemática do Racional do Modelo (Treeage inc)

6.9. Dados de eficácia

O modelo econômico foi baseado nas metanálises (25,26) com a finalidade de avaliar a eficácia do procedimento em termos de seu rendimento diagnóstico. Uma árvore de decisão probabilística foi construída com a finalidade de analisar a razão de custo efetividade incremental da utilização da cápsula endoscópica quando comparado com tecnologias para o diagnóstico de sangramento obscuro.

A partir dos estudos, (25,26,34,35) obteve-se a probabilidade de eventos adversos apresentados por cada uma das técnicas. O sucesso diagnóstico modelado na árvore de decisão representa o

estado de não ocorrência de eventos adversos, a partir do sucesso diagnóstico é definido a taxa de exames conclusivos e não conclusivos, sendo que a efetividade do diagnóstico é gerada apenas quando não existe a ocorrência de eventos adversos e o resultado gerado através do exame é conclusivo.

6.10. Uso de recursos e custos

Os pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro são susceptíveis a um impacto significativo em relação à utilização de recursos de saúde. A este impacto compete à utilização pelos pacientes em média de 5,1 exames prévios, até o diagnóstico conclusivo.

Os recursos de saúde considerados referem-se aos custos associados ao teste diagnóstico e ao manejo dos pacientes (exames complementares e clínicos).

Sabe-se que os procedimentos são realizados habitualmente sob sedação anestésica, e tem uma duração que pode variar entre 45 minutos a 2 horas, dependendo da dificuldade do exame, da sua indicação e da ocorrência de posteriores complicações.

Segundo especialistas consultados para a elaboração do microcosting, alguns exames complementares são realizados antes da elaboração do procedimento, tais como TC do abdome, eletrocardiograma e análises clínicas (hemograma, provas de coagulação e parâmetros bioquímicos). Utilizamos como premissa que todos os pacientes, em ambos os braços do modelo, realizaram um exame de endoscopia alta e que 40% dos pacientes realizaram também a colonoscopia. Por utilizar em ambos os braços do modelo o custo empregado se anula, porém, é necessária de aplicar a rotina de um paciente com sangramento gastrointestinal obscuro quanto ao melhor rendimento diagnóstico do teste a ser utilizado.

A definição da condutas de tratamento para pacientes em melhor cuidado de suporte foi definida a partir da opinião de especialistas e custeada de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), (36) visando se adequar aos padrões praticados no país para a saúde suplementar, podendo ser visto na Tabela 10 para enteroscopia por capsula endoscópica, Tabela 11 para enteroscopia por "PUSH" e Tabela 12 para enteroscopia por duplo balão.

Tabela 10. Custo da enteroscopia por capsula endoscópica.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$104,64	R\$209,28	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$18,01	R\$18,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	1	R\$51,05	R\$51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
EAS	100%	1	R\$17,37	R\$17,37	CBHPM 5ª edição	4.03.11.21-0
ECG	100%	1	R\$55,03	R\$55,03	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Pesquisa de hemácias nas fezes	100%	1	R\$9,45	R\$9,45	CBHPM 5ª edição	4.03.03.09-8
Endoscopia Digestiva Alta	100%	1	R\$627,82	R\$627,82	CBHPM 5ª edição	4.02.01.12-0
Colonoscopia	40%	1	R\$967,53	R\$387,01	CBHPM 5ª edição	4.02.01.08-2
Capsula endoscópica	100%	1	R\$4.200,00	R\$4.200,00	CBHPM 5ª edição	4.02.01.12-0
TC abdome	40%	1	R\$1.131,23	R\$452,49	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
Custo Total - Tratamento ambulatorial				R\$6.027,51		

Custo baseada na opinião de especialistas

Tabela 11. Custo da enterosopia por “PUSH”

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$104,64	R\$209,28	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Diária em enfermaria	0%	4	R\$691,43	R\$0,00	Calculado	-
Diária em UTI	0%	1	R\$2.091,66	R\$0,00	Calculado	-
Hemograma	100%	1	R\$18,01	R\$18,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	1	R\$51,05	R\$51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
Glicose	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
ECG	100%	1	R\$55,03	R\$55,03	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0

Pesquisa de hemácias nas fezes	100%	1	R\$9,45	R\$9,45	CBHPM 5ª edição	4.03.03.09-8
EAS	100%	1	R\$17,37	R\$17,37	CBHPM 5ª edição	4.03.11.21-0
Endoscopia Digestiva Alta	100%	1	R\$627,82	R\$627,82	CBHPM 5ª edição	4.02.01.12-0
Colonoscopia	40%	1	R\$967,53	R\$387,01	CBHPM 5ª edição	4.02.01.08-2
TC abdome	100%	1	R\$1.131,23	R\$1.131,23	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
enteroscopia por push	100%	1	R\$2.342,80	R\$2.342,80	CBHPM 5ª edição	4.02.01.14-7
Custo Total - Tratamento hospitalar				R\$4.889,65		

Tabela 12. Custo da enterosopia por duplo balão

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$104,64	R\$209,28	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Diária em enfermaria	0%	4	R\$691,43	R\$0,00	Calculado	-
Diária em UTI	0%	1	R\$2.091,66	R\$0,00	Calculado	-
Hemograma	100%	1	R\$18,01	R\$18,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	1	R\$51,05	R\$51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
Glicose	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	1	R\$8,12	R\$8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Coagulograma	100%	1	R\$51,05	R\$51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
ECG	100%	1	R\$55,03	R\$55,03	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Pesquisa de hemácias nas fezes	100%	1	R\$9,45	R\$9,45	CBHPM 5ª edição	4.03.03.09-8
EAS	100%	1	R\$17,37	R\$17,37	CBHPM 5ª edição	4.03.11.21-0
Endoscopia Digestiva Alta	100%	1	R\$627,82	R\$627,82	CBHPM 5ª edição	4.02.01.12-0
Colonoscopia	40%	1	R\$967,53	R\$387,01	CBHPM 5ª edição	4.02.01.08-2
TC abdome	100%	1	R\$1.131,23	R\$1.131,23	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
Cateter Balão	100%	1	R\$3.500,00	R\$3.500,00	FABRICANTE	

enteroscopia	100%	1	R\$2.342,80	R\$2.342,80	CBHPM 5ª edição	4.02.01.14-7
Custo Total - Tratamento hospitalar			R\$8.440,70			

Custo de eventos adversos

Os custos de eventos adversos relacionados ao tratamento foram definidos através da opinião de especialistas e custeados de acordo com a CBHPM 5ª edição (36) e Revista Simpro (37). Os eventos como perfuração gastrointestinal, dor, pancreatite e demais complicações foram considerados no modelo. O custo detalhado dos eventos adversos pode ser visto no anexo 2 e o custo total na Tabela 13.

Tabela 13. Custos e variáveis de eventos adversos – aplicados no modelo.

Eventos adversos (Grau 3/4)	Custo por evento	Capsula endoscópica	“PUSH”	Duplo balão
Capsula endoscópica complicações	-	0,055	0,00%	0,00%
Cateter duplo balão complicações	R\$ 20.905,31	0,00%	0,00%	≠ (0,247)
Dor	329,13	0,00%	0,577	0,577
Pancreatite	757,79	0,00%	0,176	0,176
Retenção da capsula	R\$ 8.155,60	0,127	0,00%	0,00%
		R\$1.035,76	R\$ 323,2791	R\$ 5.486,89

6.11. Resultados

As estratégias de tratamento foram comparadas pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias comparativas. (Equação 1)

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Pillcam^{\circledR}} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Pillcam^{\circledR}} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (resolução dos sintomas)

O desfecho principal analisado foi o de melhor resolução e rendimento diagnóstico pacientes com sangramento gastrointestinal de origem obscura. Portanto, uma razão de custo-efetividade (RCEI) foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se diagnostique uma causa de sangramento de origem obscura.

Conforme descrito previamente, os dados de custos e desfechos para Pillcam[®] comparado a enteroscopias padrões (“PUSH” e duplo balão). Os resultados estão apresentados na Tabela 15 para Pillcam vs enteroscopia por PUSH e Tabela 14 para Pillcam vs enteroscopia por duplo-balão, assumindo-se um horizonte de tempo de um evento.

Tabela 14. Resultados de custo-efetividade de capsula endoscópica PILLCAM[®] vs. Tratamento padrão (enteroscopia por duplo balão).

	Pillcam [®]	Enteroscopia por duplo balão	Incremental
Rendimento diagnóstico	0,59	0,55	-0,04
Custo total	R\$ 6.084,48	R\$ 8.535,92	R\$ 2.451,45
RCEI (Rendimento diagnóstico)	-	-R\$ 69.210,77 (dominante)	

Os resultados da análise apresentados indicam que o tratamento com a enteroscopia por capsula endoscópica Pillcam[®] demonstrou um menor custo, além de proporcionar um melhor rendimento diagnóstico comparado a enteroscopia por duplo balão que está atualmente disponível na ANS (COST-SAVING).

Tabela 15. Resultados de custo-efetividade de capsula endoscópica PILLCAM[®] vs. Tratamento padrão (enteroscopia por “PUSH”).

	Pillcam [®]	Enteroscopia por PUSH	Incremental
Rendimento diagnóstico	0,59	0,45	0,14

Custo total	R\$ 6.084,48	R\$ 4.984,87	R\$ 1.099,60
RCEI (Rendimento diagnóstico)		R\$ 7.931,65	

Os resultados da análise apresentados indicam que o tratamento com a enteroscopia por capsula endoscópica Pillcam® demonstrou um maior custo, porém proporcionando um melhor rendimento diagnóstico comparado a enteroscopia por push que está atualmente disponível na ANS. Vale ressaltar que a enteroscopia por PUSH possui um acesso limitado ao intestino delgado, sendo assim não elegível a todos os pacientes com sangramento gastrointestinal de origem obscura.

6.12. Análise de sensibilidade univariadas

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais constantes. Neste caso, todos os parâmetros foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite ($\pm 10\%$) e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. (Tabela 16)

Tabela 16. Parametros avaliados na análise de sensibilidade univariada

Variaveis	base	low	high
c_ce	R\$6.027,51	R\$5.424,76	R\$6.630,26
c_ent_balao	R\$8.440,70	R\$7.596,63	R\$9.284,77
c_ent_push	R\$4.889,65	R\$4.400,69	R\$5.378,62
p_conc_ent_push	0,46	0,41	0,50
p_conc_enteroscopia_balão	0,56	0,50	0,62
p_ea_ce	0,06	0,0495	0,0605
p_ea_dor_ent_balao	0,58	0,52	0,63
p_ea_dor_ent_push	0,58	0,52	0,63
p_ea_enteroscopia_balao	0,02	0,0153	0,0187

p_ea_enteroscopia_push	0,02	0,0153	0,0187
p_ea_int_ce	0,13	0,11	0,14

Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre o desfecho “Rendimento diagnóstico”, considerando os comparadores da análise. Os resultados da análise de sensibilidade univariada são apresentados a seguir:

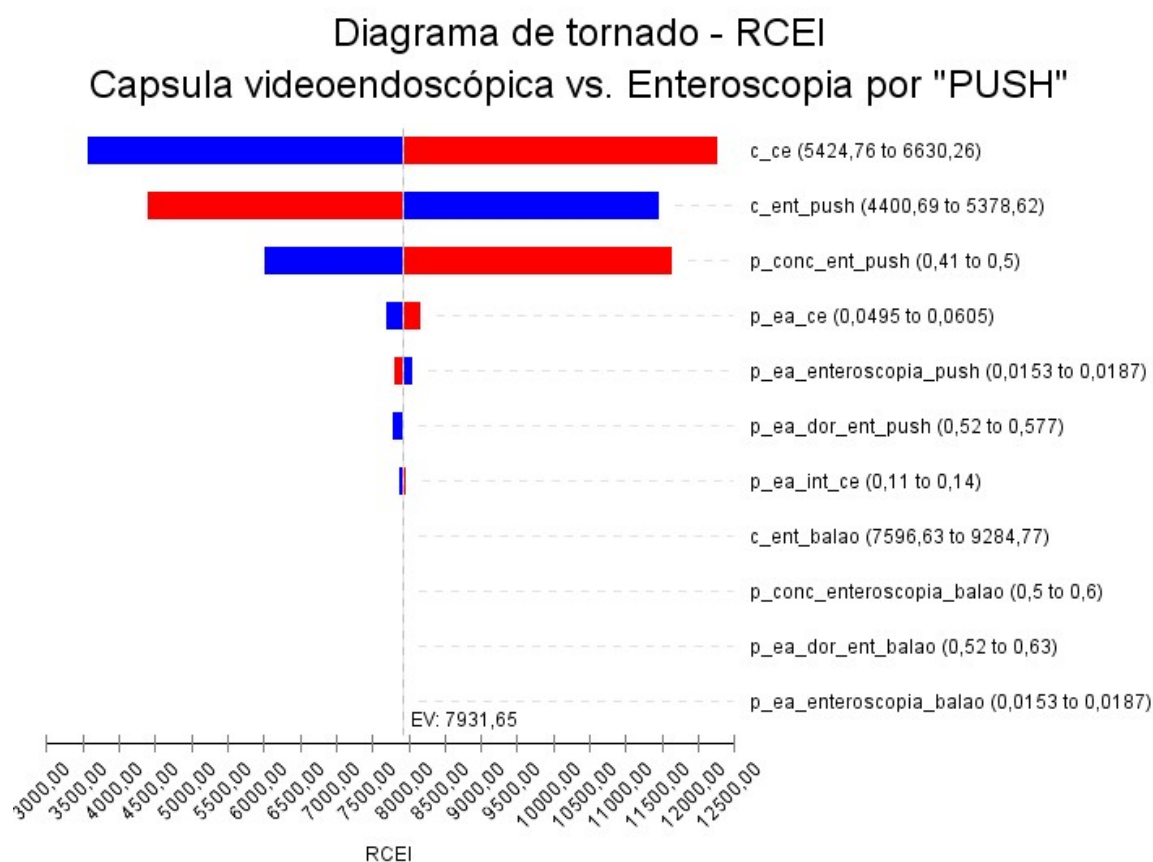


Figura 27. Gráfico de tornado (Pillcam® vs enteroscopia por “PUSH”)

Considerando a variação dos parâmetros relacionados acima, foi avaliado o impacto sobre o desfecho de rendimento diagnóstico dos testes. O custo incremental resultante desta análise foi de R\$ 7.973,82. Os resultados das análises de sensibilidade univariadas mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

- **Custo da capsula endoscopia (c_{ce}):** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado diminuiria e resultaria em uma RCEI de R\$ 3.583,90. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI aumentaria para R\$ 12.279,40.
- **Custo da enteroscopia por "PUSH" (c_{ent_push}):** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado aumentaria e resultaria em uma RCEI de R\$ 4.404,62. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI aumentaria para R\$ 11.458,61.
- **Probabilidade de conclusividade da enteroscopia por PUSH ($p_{conc_ent_push}$):** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado diminuiria e resultaria em uma RCEI de R\$ 6.013,04. Considerando-se o limite máximo, a RCEI aumentaria para R\$ 11.648,35.

Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como representado graficamente no diagrama de tornado acima. Mesmo considerando os cenários mais desfavoráveis para a capsula endoscópica, a RCEI não ultrapassa metade do PIB per capita, apresentando um resultado de custo-efetividade favorável.

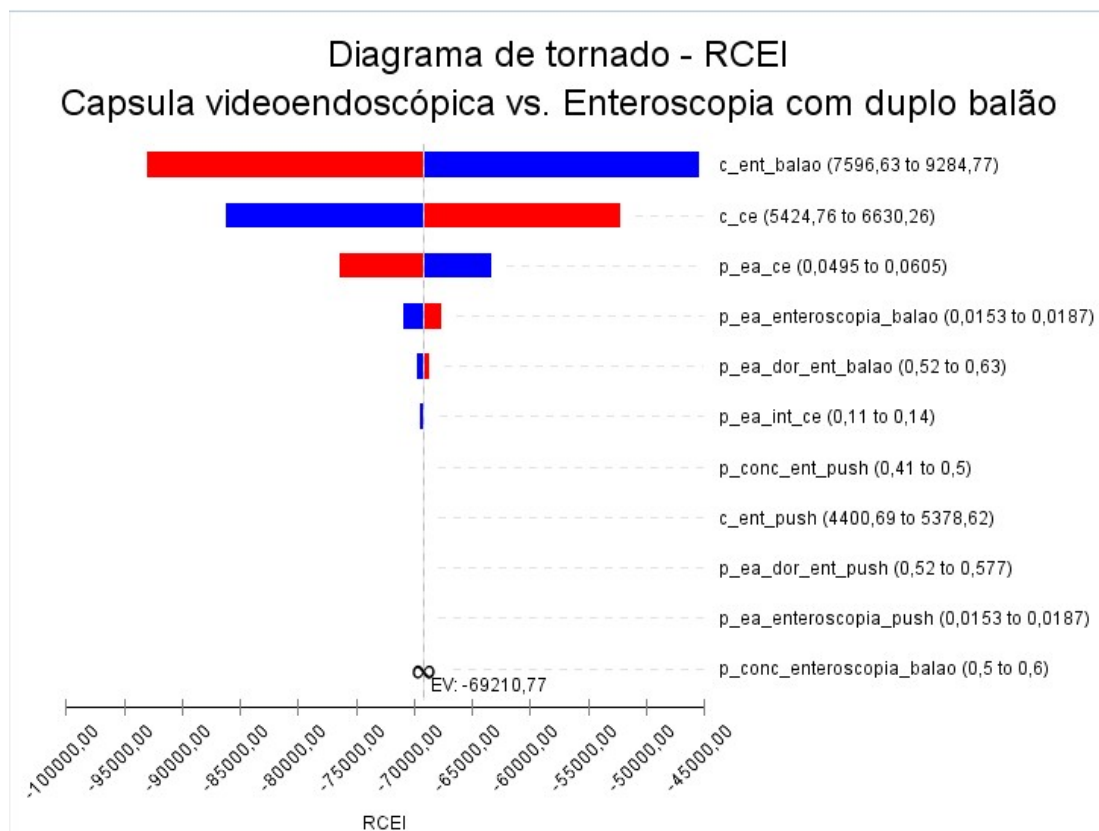


Figura 28. Gráfico de tornado (Pillcam® vs enteroscopia por duplo balão)

Assim como a análise anterior, foi considerado a variação dos parâmetros relacionados acima, sob a comparação de capsula endoscópica vs enteroscopia por balão e foi avaliado o impacto sobre o desfecho de rendimento diagnóstico dos testes. O custo incremental resultante desta análise foi de -R\$ 68.732,63. Os resultados das análises de sensibilidade univariadas mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

- ***Custo da enteroscopia por balão (c_ent_balao):*** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado aumentaria e resultaria em uma RCEI de -R\$ 93.041,09. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI diminuiria para -R\$ 45.380,45.
- ***Custo da capsula endoscópica (c_ce):*** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado aumentaria e resultaria em uma RCEI de -R\$ 86.227,99. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI diminuiria para -R\$ 52.193,55.

Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como representado graficamente no diagrama de tornado acima. Independente da variação aplicada sobre os parâmetros da análise, o resultado final permanece *cost-saving*.

7. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação da capsula endoscópica PILLCAM® como primeira opção, após não confirmação de diagnóstico através da endoscopia alta e/ou colonoscopia de sangramento gastrointestinal de origem obscura., sob perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

7.1. População elegível

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao procedimento de diagnóstico com PILLCAM®.

Partindo da projeção populacional do IBGE, aplicou-se a taxa de cobertura da ANS, bem como, a prevalência de sangramento gastrointestinal, onde destes apenas 5% são de origem obscura. Dos pacientes com origem obscura, apenas 10% possuem diagnóstico confirmado através dos primeiros procedimentos diagnósticos (endoscopia alta e/ou colonoscopia).

A Tabela 17 apresenta os cálculos detalhados da população elegível.

Tabela 17. População elegível ao tratamento.

	População de interesse				
	2020	2021	2022	2023	2024
População brasileira (38)	212.077.375	213.440.458	214.747.509	215.998.724	217.193.093
Cobertura da ANS (39)	24,30%	24,30%	24,30%	24,30%	24,30%

População ANS	51.534.802	51.866.031	52.183.645	52.487.690	52.777.922
prevalência de casos de sangramento GI (100casos/ 100.000 habitantes) (4)	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Casos de sangramento GI	51.535	51.866	52.184	52.488	52.778
taxa de sangramento GI de origem obscura (5)	5%	5%	5%	5%	5%
Casos na ANS de sangramento GI de origem obscura	2.577	2.593	2.609	2.624	2.639
Taxa de identificação de Sangramento GI obscuro por endoscopia alta ou colonoscopia (10%). (5)	90%	90%	90%	90%	90%
Casos elegíveis ao uso de Pillcam® após não confirmação através dos procedimentos diagnósticos com endoscopia alta e colonoscopia	2.319	2.334	2.348	2.362	2.375

7.2. Comparadores

O cenário de referência, praticado atualmente, possui apenas a alternativa de enteroscopia, sob o código 4.02.01.14-7, que compete na realização de Enteroscopia com uso de sonda enteroscópica padrão, com um balão, ou com duplo balão (mais comumente utilizada no país), ou em espiral.

Sabe-se da utilização da enteroscopia intraoperatoria, por uma parcela da população, porém segundo literatura, o uso de procedimento é somente após se esgotar as demais alternativas. O

seu uso é decorrente do alto rendimento diagnóstico (70 – 100%), porém a indicação de utilizar em último caso é decorrente do alto índice de mortalidade apresentado (cerca de 11%).

Portanto para a análise foi comparado a capsula endoscópica PILLCAM®, a enteroscopia por “PUSH” e a enteroscopia por duplo balão.

7.3. Market share

Uma análise de mercado foi realizada visando a incorporação da capsula endoscópica PILLCAM® no SSS.

Segundo dados apresentados pelo seu fabricante, após a incorporação da capsula PILLCAM® ao mercado, espera-se um crescimento constante da participação de mercado do medicamento, devido ao seu uso menos invasivo e seu alto rendimento diagnóstico que os demais comparadores em 15% ao ano.

A Tabela 18 apresenta o *market share* do cenário de referência, bem como, o *Market share* esperado após a incorporação.

Tabela 18. Market share referência e projetado.

MARKET SHARE REFERÊNCIA	2020	2021	2022	2023	2024
Capsula endoscópica PILLCAM®	0%	0%	0%	0%	0%
Enteroscopia por “PUSH”	30%	30%	30%	30%	30%
Enteroscopia por duplo balão	70%	70%	70%	70%	70%
MARKET SHARE PÓS INCORPORAÇÃO	2020	2021	2022	2023	2024
Capsula endoscópica PILLCAM®	15%	30%	45%	60%	75%
Enteroscopia por “PUSH”	25%	20%	15%	10%	5%
Enteroscopia por duplo balão	60%	50%	40%	30%	20%

7.4. Custos de tratamento.

O cálculo dos custos anuais de tratamento para a análise de impacto orçamentário baseou-se nas recomendações contidas nas diretrizes de elaboração de análises de impacto orçamentário publicadas pelo Ministério da Saúde, que recomenda que apenas os custos relacionados a

aquisição da tecnologia sejam considerados. (40) Desta forma, foram considerados apenas os custos de tratamento para o cálculo do impacto orçamentário.

O custo anual foi calculado com base no custo de um procedimento diagnóstico com PILLCAM ou seus comparadores. Os custos anuais estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Custo anual de tratamento por comparador.

Custo anual de tratamento (aquisição de medicamentos)	Custo anual
Capsula endoscópica PILLCAM	R\$ 6.027,51
enteroscopia por "PUSH"	R\$ 4.889,65
enteroscopia por duplo balão	R\$ 8.440,70

7.5. Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis apresentados na Tabela 17 dos custos totais de tratamento de cada comparador (Tabela 19) e do market-share projetado dos comparadores (Tabela 18), pode-se calcular o impacto orçamentário do tratamento sem a incorporação (Tabela 20) e com a incorporação (Tabela 21) da capsula endoscópica PILLCAM® para pacientes sem diagnóstico conclusivo após uso de endoscopia alta e colonoscopia no diagnóstico de sangramento gastrointestinal de origem obscura ao SSS, e através dessa análise avaliar o real impacto da incorporação do diagnóstico PILLCAM® frente aos demais comparadores. (Tabela 22)

Tabela 20. Cenário de custo anual por paciente - sem a incorporação de PILLCAM®

Ano de início do tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Capsula endoscópica PILLCAM	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
enteroscopia por "PUSH"	R\$ 34.018,24	R\$ 34.236,89	R\$ 34.446,55	R\$ 34.647,25	R\$ 34.838,83
enteroscopia por duplo balão	R\$ 137.021,74	R\$ 137.902,42	R\$ 138.746,89	R\$ 139.555,29	R\$ 140.326,97
TOTAL	R\$ 171.039,98	R\$ 172.139,30	R\$ 173.193,44	R\$ 174.202,54	R\$ 175.165,80

Tabela 21. Cenário de custo anual por paciente – Pós incorporação de PILLCAM®

Ano de início do tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Capsula endoscópica PILLCAM	R\$20.967,30	R\$42.204,13	R\$63.693,86	R\$85.419,96	R\$107.365,36
enteroscopia por "PUSH"	R\$28.348,54	R\$22.824,59	R\$17.223,27	R\$11.549,08	R\$5.806,47
enteroscopia por duplo balão	R\$117.447,20	R\$98.501,73	R\$79.283,94	R\$59.809,41	R\$40.093,42
TOTAL	R\$166.763,04	R\$163.530,44	R\$160.201,07	R\$156.778,45	R\$153.265,25

Tabela 22. Análise de impacto orçamentário comparativa.

IMPACTO ADULTO	2020	2021	2022	2023	2024	Acumulado
Cenário projetado (Com PILLCAM)	R\$ 166.763,04	R\$ 163.530,44	R\$ 160.201,07	R\$ 156.778,45	R\$ 153.265,25	R\$ 800.538,26
Cenário atual (Sem PILLCAM)	R\$ 171.039,98	R\$ 172.139,30	R\$ 173.193,44	R\$ 174.202,54	R\$ 175.165,80	R\$ 865.741,06
Incremental	-R\$ 4.276,94	-R\$ 8.608,86	-R\$ 12.992,37	-R\$ 17.424,09	-R\$ 21.900,54	-R\$ 65.202,80

A análise de impacto orçamentário apresentou uma economia incremental ao sistema de R\$ 4,2 mil no primeiro ano após a incorporação, e uma economia de 65 mil em um acumulado de cinco anos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem atual dos pacientes com sangramento digestivo de origem obscura implica na realização e repetição de vários exames, múltiplas transfusões sanguíneas, internações recorrentes com aumento dos riscos e custos para os pacientes e para o sistema de saúde, que podem ser mitigados com adoção de novos protocolos para o acesso aos serviços de saúde, como é o caso da adoção da capsula endoscópica. A cápsula endoscópica é um procedimento amplamente aceito, seguro e simples, não invasivo, que é bem tolerado pelos pacientes, não requer sedação, cirurgia ou exposição à radiação desnecessária. Pode facilitar o diagnóstico da doença subjacente. Vale ressaltar que existe um risco de retenção da cápsula com a capsula endoscópica, no entanto, esta é uma complicação rara, que geralmente não é grave. A taxa de retenção da cápsula depende da indicação que no caso da presente análise representa apenas 1,4%.

Os resultados dos estudos clínicos identificados através da revisão de literatura que avaliaram o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica PILLCAM, sugerem que a capsula endoscópica pode ser uma técnica superior as enteroscopias convencionais disponíveis atualmente no ROL da ANS, para a detecção de lesões em pacientes com Sangramento gastrointestinal de origem obscura não diagnosticados previamente por endoscopia digestiva alta e colonoscopia.

Os estudos apresentados são metanálises, revisões sistemáticas e estudos clínicos controlados que apontam o benefício clínico e segurança do uso das capsulas, ressaltando os benefícios do seu uso para a população avaliada (sangramento gastrointestinal de origem obscura).

As análises econômicas aqui demonstradas apresentaram que comparada as estratégias atualmente incorporadas no ROL, o uso da capsula endoscópica para avaliar Sangramento gastrointestinal de origem obscura após endoscopia negativa e a íleo colonoscopia parece ser menos onerosa e com maior rendimento diagnóstico se o objetivo do teste for diagnóstico quando comparado a enteroscopia por duplo balão e com maior custo e maior rendimento diagnóstico quando comparado a enteroscopia por “PUSH”.

Vale ressaltar que atualmente o uso da enteroscopia por PUSH, para a indicação de sangramento gastrointestinal de origem obscura é mínima e que hoje a enteroscopia por balão é a principal terapia utilizada.

Estudo recente desenvolvido pelo médico pesquisador Rafael Pasqualini de Carvalho, abordou a custo-efetividade da abordagem sistematizada do sangramento digestivo de origem obscura em

hospital terciário e proposta de protocolo clínico e de regulação para rede assistencial hierarquizada e de complexidade crescente. Tal estudo demonstrou através de um estudo observacional, retrospectivo e longitudinal, com verificação dos prontuários de pacientes com sangramento gastrointestinal tratados em hospital terciário, público e de ensino, no período de 2002 a 2016, a fim de verificar o antes e depois da disponibilização da cápsula endoscópica e do uso da enteroscopia. Estudo identificou 100 pacientes dos quais 82 não tinham protocolo com uso da capsula endoscópica (GNP) e 18 com emprego do protocolo (GP). O número de exames específicos utilizados para o manejo do sangramento foi 7,2 por paciente no GNP e 5,17 no GP ($p<0,01$). As transfusões sanguíneas foram realizadas em 64 pacientes (78,05%) no GNP e em 9 pacientes (50%) no GP ($p=0,02$). As intervenções cirúrgicas foram realizadas em 25 pacientes (30,49%) do GNP e em um paciente (5,56%) do GP ($p=0,03$). As complicações ocorreram em 44 (53,66%) dos pacientes do GNP e em 3 pacientes (16,67%) do GP ($p<0,01$). A média de tempo para se alcançar o diagnóstico foi de 309,9 semanas (IC 248,3; 371,6) no GNP e 18,3 semanas (IC 11,2 ; 25,4) no grupo protocolo ($p<0,01$). Não houve diferença na quantidade de sangue e hemoderivados transfundidos por paciente, nem na mortalidade entre os grupos. O custo médio foi maior para o GNP, (R\$ 45.715,85) em relação ao GP (R\$10.422,08) ($p<0,01$). O estudo do Dr. Rafael Pasqualini corrobora com os dados apresentados pela nossa análise onde demonstrou que a implementação de um protocolo para sangramento gastrointestinal de origem obscura com o uso da capsula endoscópica, melhoraria a relação custo/efetividade e ele ainda especulou, que a adoção de um protocolo clínico e de regulação igual o que foi proposto no hospital terciário, público e de ensino aumentaria as vantagens já observadas.

O intuito da análise econômica era mostrar os benefícios da utilização da capsula após as terapias diagnósticas atualmente disponíveis (endoscopia alta e colonoscopia) e que além dos benefícios clínicos apresentados a diminuição dos custos seriam evidentes, devido a menores índices de complicações e menor taxa de mortalidade, vale ressaltar que a enteroscopia por duplo balão possui taxas de complicações como perfuração, necrose intestinal e outros, além da necessidade de sedação, ao contrario da capsula endoscópica que garante ao paciente a comodidade de ingestão, sem necessidade de anestésias.

Considerando a magnitude dos benefícios clínicos da capsula endoscópica PILLCAM® no diagnóstico de pacientes com sangramento gastrointestinal de origem obscura, acredita-se que o uso da capsula endoscópica vem a contribuir no seu diagnóstico, motivo pelo qual é solicitado sua incorporação no rol de procedimentos disponibilizados pelo SSS em linha com as recentes políticas que buscam aprimorar a saúde no país.

REFERÊNCIAS

1. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 Nov;133(5):1697–717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983812>
2. ASGE Standards of Practice Committee, Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2010 Sep;72(3):471–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801285>
3. BRATS – Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. CÁPSULA ENDOSCÓPICA PARA O DIAGNÓSTICO DE SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL OBSCURO E DOENÇA DE CROHN. *Brats*. 2011;14(ISSN 1983-7003):6.
4. Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Apr 29 [cited 2019 May 2];48(4):439–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356751>
5. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy*. 2006 Jan;38(1):73–5.
6. V. S, J.A. A, Singh V, Alexander JA. The evaluation and management of obscure and occult gastrointestinal bleeding. *Abdom Imaging*. 2009;34(3):311–9.
7. Rantis PC, Harford FJ, Wagner RH, Henkin RE. Technetium-labelled red blood cell scintigraphy: is it useful in acute lower gastrointestinal bleeding? *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 1995 [cited 2019 Apr 15];10(4):210–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8568406>

8. Pasha SF, Hara AK, Leighton JA. Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009 Dec;5(12):839–50.
9. SOBED. Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. 2009. 2009. p. 15p.
10. Varela LL, Puñal R, Ruano-Ravina A. Utilidad clínica de la cápsula endoscópica em el sangrado gastrointestinal de origen de origen obscuro. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t nº 2006/02. [Internet]. [cited 2019 Apr 15]. Available from: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/InfCapEndoscop.pdf>
11. Salviano FN, Burgos MGP de A, Santos EC. Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Apr 15];44(2):99–106. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000200003&lng=pt&tlng=pt
12. (CCOHTA) TCCO for HTA. Wireless Capsule Endoscopy. *Issues Emerg Health Technol*. 2004;53:1–4.
13. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000 May;405(6785):417.
14. Sanitária. I de EC y. Utilidad de la endoscopía por vídeo cápsula em sangrado digestivo de origen desconocido. *Inf Resposta rápida*. 2005;56:1 – 19.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-cientícos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência,. Brasília; 2011.
16. M. S, E. DM, W. B, C. M, J. O, L. B-L, et al. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* [Internet]. 2016;4(2):E151–63. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608451241>
17. D.S. S, S.C. H, A.N. B, K.A. W, P. B, J. P, et al. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure

- gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(2):85–90.
18. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PBF. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;26(5):796–801. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06530.x>
 19. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(3):263–73.
 20. Brito HP, Ribeiro IB, de Moura DTH, Bernardo WM, Chaves DM, Kuga R, et al. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2018 Dec;10(12):400–21. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-5190/full/v10/i12/400.htm>
 21. Chen X, Ran Z-H, Tong J-L. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(32):4372–8. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-17708614>
 22. J. W, R.K. W, J.J. K, Westerhof J, Weersma RK, Koornstra JJ. Investigating obscure gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy or double balloon enteroscopy? *Neth J Med* [Internet]. 2009;67(7):260–5. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-19687519>
 23. L. VL, A. R-R. Effectiveness and safety of capsule endoscopy in the diagnosis of small bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):466–71.
 24. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):671–6.
 25. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):954–64.

26. R. M, G. R, R. P, M.A. B, L. C. Meta-analysis: Capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(7):595–604.
27. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct;343(oct18 2):d5928–d5928.
28. Marmo R, Rotondano G, Rondonotti E, de Franchis R, D'Incà R, Vettorato MG, et al. Capsule enteroscopy vs. other diagnostic procedures in diagnosing obscure gastrointestinal bleeding: a cost-effectiveness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 May 2];19(7):535–42. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00042737-200707000-00004>
29. Gerson L, Kamal A. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 May 2];68(5):920–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510708001624>
30. Somsouk M, Gralnek IM, Inadomi JM. Management of Obscure Occult Gastrointestinal Bleeding: A Cost-Minimization Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 May 2];6(6):661–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356508001948>
31. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta registro de produtos em saúde [Internet]. 2019. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>
32. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. outubro/2018. 2019.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
34. De Sanidad M, Consumo Y. Clinical impact of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. Systematic review. INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/InfCapEndoscop.pdf>

35. Mensink P, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Pérez-Cuadrado E, Mönkemüller K, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* [Internet]. 2007 May 21 [cited 2019 Apr 30];39(07):613–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516287>
36. AMB - Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. 2018.
37. Simpro informações e soluções em saúde. *Revista Simpro Hospitalar*. 2018;
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE - Projeção populacional brasileira [Internet]. 2018. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2018/default.shtm
39. ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS TabNet: Informações em Saúde Suplementar. 2018.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
<i>EMBASE</i>	www.embase.com/login	RESTRITO
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. DETALHAMENTOS DOS CUSTOS DE EVENTOS ADVERSOS

Pancreatite	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 104,64	R\$ 209,28	Tabela CBHPM 2018	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 18,01	R\$ 18,01	Tabela CBHPM 2018	4.03.04.36-1
Colesterol total	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	Tabela CBHPM 2018	4.03.01.60-5
HDL-C	100%	1	R\$ 11,25	R\$ 11,25	Tabela CBHPM 2018	4.03.01.58-3
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 11,25	R\$ 11,25	Tabela CBHPM 2018	4.03.02.54-7
bilirrubina	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	Tabela CBHPM 2018	4.03.01.39-7
tc do abdome	50%	1	R\$ 1.131,23	R\$ 565,62	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
colangiopancreatite por ressonancia magnética	50%	1	R\$ 1.668,49	R\$ 834,25	Tabela CBHPM 2018	
CUSTO TOTAL - Pancreatite				R\$ 1.665,89		

perfuração/obstrução/Intução

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Colectomia parcial	100%	1	R\$ 10.505,58	R\$ 10.505,58	Planserv	84.30.305-X
Laparotomia exploradora para drenagem de abscesso	100%	1	R\$ 2.531,20	R\$ 2.531,20	Planserv	84.30.890-X
Colostomia	100%	1	R\$ 1.519,52	R\$ 1.519,52	Planserv	84.30.308-X
Diária UTI adicional	100%	1	R\$ 2.067,87	R\$ 2.067,87	Calculado	-
Diária enfermagem adicional	100%	2	R\$ 435,05	R\$ 870,10	Calculado	-
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 104,64	R\$ 209,28	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 18,01	R\$ 18,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0

Creatinina	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
ALT	100%	1	R\$ 14,94	R\$ 14,94	CBHPM 5ª edição	4.03.02.51-2
AST	100%	1	R\$ 14,94	R\$ 14,94	CBHPM 5ª edição	4.03.02.50-4
Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 14,94	R\$ 14,94	CBHPM 5ª edição	4.03.01.88-5
Gama GT	100%	1	R\$ 14,94	R\$ 14,94	CBHPM 5ª edição	4.03.01.99-0
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.39-7
Albumina	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.22-2
Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 11,80	R\$ 11,80	CBHPM 5ª edição	4.03.04.59-0
Proteínas totais	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.37-7
Sódio	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Cálcio	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.40-0
Magnésio	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.23-7
Fósforo	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.93-1
Colesterol total e frações	100%	1	R\$ 8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.01.60-5
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 11,25	R\$ 11,25	CBHPM 5ª edição	4.03.02.54-7
Coagulograma	100%	1	R\$ 51,05	R\$ 51,05	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 70,52	R\$ 70,52	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada	50%	1	R\$ 1.131,23	R\$ 565,62	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
RNM abdome	50%	1	R\$ 1.436,65	R\$ 718,33	CBHPM 5ª edição	4.11.01.17-0
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 19.307,32		
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$104,64	R\$ 209,28	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$18,01	R\$ 18,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$8,12	R\$ 8,12	CBHPM 5ª edição	4.03.02.37-7
Radiografia de tórax	100%	1	R\$70,52	R\$ 70,52	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
Tomografia computadorizada	50%	1	R\$1.131,23	R\$ 565,62	CBHPM 5ª edição	4.10.01.09-5
RNM abdome	50%	1	R\$ 1.436,65	R\$ 718,33	CBHPM 5ª edição	4.11.01.17-0
TOTAL - Tratamento Ambulatorial				R\$ 1.597,99		

CUSTO TOTAL

R\$ 20.905,31

