KENDI YAMAZAKI

A aplicação da profundidade de dissecção da submucosa gástrica na avaliação do aprendizado em ESD: um estudo experimental

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

SÃO PAULO
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yamazaki, Kendi
A aplicação da profundidade de dissecção da submucosa gástrica na avaliação do aprendizado em ESD : um estudo experimental / Kendi Yamazaki. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas 2.Endoscopia 3.Endoscopia gastrointestinal 4.Educação 5.Modelos animais

USP/FM/DBD-391/16

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

Ao meu pai Yoshiaki Yamazaki e minha mãe Hiromi Yamazaki, presentes em todos os momentos de minha vida, pelo incentivo, amor, dedicação, honestidade e por honrarem o sentido da palavra família.

À Daniele, minha esposa e companheira, de quem tantas horas foram subtraídas para que chegássemos a este resultado. Amor, sem você nada disto teria sido possível.

Ao meu irmão Yugo Yamazaki, exemplo de amizade, fidelidade e companheirismo.

À minha avó Mitsuko Matsumoto, “in memorian”, um exemplo de vida e luta.

A todos os colegas e amigos que ajudaram na formação profissional e no caráter.

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura*, Professor Livre-Docente do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, homem de visão sempre à frente do seu tempo, agradeço as oportunidades, orientações, incentivo, e a confiança em mim depositada.

Ao *Prof. Dr. Paulo Sakai*, modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e gratidão pela orientação desta jornada.

Ao *Prof. Dr. Shinichi Ishioka*, pela imensurável ajuda e orientação na formação ético-profissional da minha carreira.

Ao *Dr. Luiz Henrique Mestieri* e *Ex-Estagiários* do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que me ajudaram na fase inicial deste estudo.

À *Profa. Dra. Mariana Matera Veras*, do Departamento de Patologia (LIM05) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo auxílio na análise e interpretação das peças histológicas.

Aos estatísticos, *Marcio Augusto Diniz* e *Dr. Júlio César Rodrigues Pereira*, pela paciência na realização dos estudos estatísticos deste trabalho e disposição em ajudar.

Á médica veterinária *Sueli Blanes Damy*, responsável pela indução anestésica e cuidados gerais dos animais de experimentação.

Aos funcionários *Claudio Antonio Vidotti* e *Junko Takano Osaka*, do Departamento de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, pelo carinho e atenção dispensados na realização deste trabalho.

A todos os professores que durante minha vida dedicaram seu tempo, boa vontade e amor à minha formação. Em especial, aos Assistentes e Colegas do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aos residentes mais velhos e mais novos, pela troca de conhecimentos, convívio, amizade, e colaboração profissional, em diversos níveis.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*
Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de gráficos
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1

2 OBJETIVOS 12

3 MÉTODOS 14
3.1 Seleção dos Participantes 15
3.1.1 Critérios de inclusão 16
3.1.2 Critérios de exclusão 16
3.2 Técnica de Dissecção de Submucosa (ESD) 17
3.2.1 Descrição da técnica de dissecção de submucosa 17
3.2.2 Equipamentos e materiais utilizados na ESD 19
3.3 Análise Histológica das Peças Ressecadas 21
3.3.1 Fixação do material 21
3.3.2 Inclusão 22
3.3.3 Microtomia, coloração por Hematoxilina & Eosina e montagem da lâmina histológica 22
3.4 Desenho do Estudo 27
3.4.1 Amostra Inicial 27
3.4.2 Fluxograma do estudo 28
3.4.2.1 Avaliação do aprendizado da técnica de ESD (Fase 1) 29
3.4.2.2 Análise histológica das peças ressecadas (Fase 2) 31
3.5 Animais 32
3.5.1 Anestesia 33
3.5.2 Eutanásia 34
3.5.3 Descarte 35
3.6 Análise Estatística 35

4 RESULTADOS 37
4.1 Avaliação do Aprendizado da Técnica 38
4.1.1 Análise de tendência 38
4.1.2 Questionário insegurança e dificuldade 42
4.2 Fatores Influenciadores nas Complicações Inerentes ao Procedimento 44
4.2.1 Sangramento 44
4.2.2 Perfuração 45
4.2.3 Questionário *versus* complicações 45
4.3 Análise Histológica da Submucosa 48

4.3.1 Profundidade de submucosa ressecada (PSUB) *versus* sangramento 48
4.3.2 Profundidade de submucosa ressecada (PSUB) *versus* perfuração 49
4.3.3 Análise de curva ROC 50

5 DISCUSSÃO 52

6 CONCLUSÕES 67

7 ANEXOS 69

8 REFERÊNCIAS 96

APÊNDICES 111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACLS - *Advanced Cardiac Life Support*

ATLS - *Advanced Trauma Life Support*

Av_{comp} - Fração de área do compartimento

AVMA - *Guidelines on Euthanasia*

CGP - Câncer gástrico precoce

CONAMA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente

CPRE - Colangiopancretografia retrógrada endoscópica

D1 - Primeira ressecção endoscópica

D2 - Segunda ressecção endoscópica

D3 - Terceira ressecção endoscópica

EMR - *Endoscopic Mucosal Resection*

ESD - *Endoscopic Submucosal Dissection*

ESGE - Sociedade Europeia de Endoscopia

EV - Endovenosa

FC - Frequência cardíaca

FELASA - Federacion de Associaciones Europeas de las Ciencias de Animal de Laboratorio

FGM - Peça fragmentada

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FR - Frequência respiratória

HC - Hospital das Clínicas

IC - Intervalo de confiança

IM - Intramuscular

LIM05 - Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MRT - Morte do suíno

OR	- Odds Ratio
PRF	- Perfuração
PSUB	- Profundidade de submucosa ressecada
RESS	- Ressecção superficial
ROC	- *Receiver operating characteristic*
RR	- Risco Relativo
SEER	- S*urveillance, Epidemiology and END results program*
SGT	- Sangramento
SM1	- Primeira camada da submucosa
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
TML	- Tamanho da lesão ressecada
VOL	- Volume de solução injetada
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo
ΔTR	- Tempo de ressecção da lesão
ΣPcomp	- Somatória do número de pontos incidentes sobre um compartimento
ΣPTot	- Somatória do número de pontos incidentes em todos os compartimentos da parede gástrica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios expandidos de resseção endoscópica 6

Figura 2 - Técnica de EMR (Endoscopic Mucosal Resection) 8

Figura 3 - Esquema representativo da profundidade de invasão da submucosa aceitável para tratamento endoscópico no estômago (500micras) 11

Figura 4 - Esquema representativo da técnica de dissecção submucosa (ESD) 18

Figura 5 - Fotografias dos equipamentos utilizados para a ESD. A - Processador e videoendoscópico; B - Endoscópio; C- Eletrocautério 19

Figura 6 - Fotografias dos acessórios utilizados para a ESD. A - CAP; B - Needle Knife; C - IT knife 2; D - cateter de esclerose 20

Figura 7 - Fotografias dos acessórios utilizados para o tratamento das complicações e retirada da peça..... 21

Figura 8 - Esquema representativo da preparação dos fragmentos de estômago para avaliação histopatológica..... 24

Figura 9 - Representação de uma tela de contagem de pontos pelo software Image J 27

Figura 10 - Fluxograma da amostra..... 28

Figura 11 - Desenho esquemático repesentando as fases do estudo..... 29

Figura 12 - Representação esquemática das ressecções endoscópicas realizadas pelos participantes no modelo suíno vivo..... 30

Figura 13 - Fotomicrografias de cortes transversais da parede gástrica do suíno após o procedimento de ressecção. 31

Figura 14 - Vasculatura da camada submucosa gástrica. 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Drogas e doses utilizadas na sedação pré-anestésica em modelo suíno vivo (intramuscular [IM]) 33

Tabela 2 - Drogas e doses utilizadas na anestesia em modelo suíno vivo (endovenosa [EV]) 34

Tabela 3 - Parâmetro de monitoramento dos sinais vitais em modelo de suíno vivo 34

Tabela 4 - Valor das variáveis analisadas ao longo das três dissecções (D1, D2 e D3) 39

Tabela 5- Associação das variáveis com sangramento 44

Tabela 6- Associação das variáveis com perfuração 45

Tabela 7 - Associação da profundidade de submucosa gástrica ressecada com sangramento 48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tempo de ressecção da primeira (D1) até a terceira (D3) dissecção (minutos) 40

Gráfico 2 - Tamanho das ressecções ao longo das dissecções (mm) 40

Gráfico 3 - Profundidade de submucosa ressecada ao longo das três dissecções (D1, D2 e D3) 41

Gráfico 4 - Percentual de sangramento ao longo das três dissecções 42

Gráfico 5 - Percentual de insegurança ao longo das dissecções 43

Gráfico 6 - Nível de dificuldade ao longo das dissecções 43

Gráfico 7 - Associação entre o grau de dificuldade com sangramento (p = 0,676) e perfuração (p = 0,111) 46

Gráfico 8 - Associação entre a insegurança em realizar o procedimento em humanos com complicações durante o procedimento, tais como sangramento (p = 0,269) e perfuração (p = 0,527) 47

Gráfico 9 - Associação entre a profundidade de submucosa ressecada (PSUB) com sangramento (P < 0,001) 49

Gráfico 10 - Associação entre a profundidade de ressecção da submucosa (PSUB) com a perfuração (P = 0,324) 50

Gráfico 11 - Valor de corte da profundidade de submucosa ressecada com a menor probabilidade de sangramento através da análise de curva ROC. O eixo das ordenadas representa a sensibilidade e o das abscissas, a especificidade. O valor de corte estimado foi de 61% (especificidade de 94%; sensibilidade de 64%) 51

RESUMO

Yamazaki K. *A aplicação da profundidade de dissecção da submucosa gástrica na avaliação do aprendizado em ESD: um estudo experimental* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A técnica de ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) é um procedimento endoscópico de grande complexidade, com alto índice de complicações e dificuldades técnicas. Para superar este problema, muitos centros de treinamento em endoscopia vêm publicando a aplicabilidade dos modelos animais para a aquisição de competência em ESD. Em todas as publicações sobre o assunto, a habilidade do aluno é acompanhada pela evolução de variáveis como o tempo de ressecção, ressecção em bloco e complicações tais como sangramento e perfuração; entretanto a profundidade de ressecção nunca foi utilizada como parâmetro de aprendizagem, o que pode ser um fator relevante a ser ensinado, dado que atingir o plano de dissecção ideal é de suma importância para uma ressecção curativa e na prevenção de complicações intraoperatórias. O objetivo do estudo foi analisar o aprendizado em ESD em treinamentos de curta duração através da avaliação da profundidade de submucosa ressecada; e sua associação com complicações. MÉTODOS: estudo experimental; incluídos 25 endoscopistas com experiência em procedimentos terapêuticos (> 5anos) e 75 peças ressecadas por ESD sendo uma média de 3 resseções por endoscopista. Os parâmetros de aprendizagem (tempo de ressecção, tamanho, taxa de ressecção em bloco, sangramento, perfuração e análise histológica da camada submucosa) foram prospectivamente avaliados. Antes, durante e ao final do treinamento os participantes foram submetidos a um questionário sobre a dificuldade e insegurança em realizar o procedimento. RESULTADOS: Todas as ressecções foram realizadas no corpo gástrico (n=75). O tamanho médio das peças ressecadas foi de 23,97±7,2 mm. O número de complicações como sangramento, perfuração e morte foram respectivamente, 17 (22,67%), 3 (4%) e 0 casos. Na terceira dissecção, tempo médio do procedimento diminuiu de 28,44±9,73 para

18,72±8,81 minutos (p<0,001). Quando comparada a primeira com a terceira dissecção houve uma diminuição significativa na taxa de sangramento (p=0,047) em contraste com a percentagem de submucosa ressecada que foi aumentando progressivamente quando comparada a primeira (53.5±23.76%), segunda (61.8±26.47%) e terceira (69.82±27.86) dissecção (p=0,073). O número de participantes que se sentiam inseguros diminuiu de 100(IC95%: 83,88-100) para 32(IC95%: 17,18-51,78), (p<0,001). O grupo que teve sangramento durante o procedimento ressecou 37,97±21,13% da camada submucosa e o grupo sem sangramento ressecou 68,66±23,99%, demonstrando uma associação significante entre a profundidade de dissecção submucosa e a incidência de sangramento (p<0,001). De acordo com a análise de curva ROC, o valor de corte da profundidade de submucosa ressecada para a ocorrência de sangramento é de 61%(64% sensibilidade, 94% especificidade), logo quando o ESD é realizado em uma profundidade maior do que 61% da camada submucosa o risco de sangramento durante o procedimento diminui (VPP=0,97; IC95%:0,85-0,99). CONCLUSÃO: O modelo de treinamento de curta duração possibilitou um aprendizado da técnica de ESD mostrando uma melhora cognitiva dos alunos já na terceira dissecção através de parâmetros como tempo de ressecção, diminuição dos casos de sangramento, um menor nível de insegurança e um maior percentual de submucosa ressecada comprovada na análise histológica. Existe uma associação significativa entre a profundidade de ressecção da submucosa com o risco de sangramento, ou seja, quanto mais profundo a ressecção na camada submucosa menor serão os episódios de sangramento.

Descritores: Neoplasias gástricas. Endoscopia. Endoscopia gastrointestinal. Educação. Modelos animais.

ABSTRACT

Yamazaki K. *The usefulness of gastric submucosal dissection depth to evaluate the learning curve in ESD: an experimental study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

BACKGROUND: Endoscopic submucosal dissection is a complex endoscopic technique, with several technical difficulties to overcome and potentially high complication rates. To overcome that problem many endoscopic training centers in the west have been reporting the usefulness of animal models to achieve some expertise. In most of these reports the variables used to evaluate their learning curve are resection time, complete en-bloc resection rate and complications as bleeding and perforation; however the depth of the submucosal resection has never been analyzed. That might be a relevant factor since appropriate depth of submucosal dissection is important to a curative resection and prevent intraoperative complications which could be a very important concept to be taught during ESD training. The aim of this study is to evaluate the association between the depth of submucosal resection with the learning curve in ESD and their complications. METHODS: Twenty-five senior endoscopists with experience in therapeutic procedures (>5years) undergone seventy-five en bloc ESDs in live porcine models. Each participant did at least 3 endoscopic resections. The learning curve parameters (procedure time, specimen size, en-bloc resection rate, perforation, bleeding and histological analysis of the submucosal layer) were prospectively evaluated. During and after each procedure the participants were submitted into a questionnaire about difficulties and insecurities in doing this procedure. RESULTS: ESDs were all completed at the gastric body (n=75). Medium sizes of the specimens resected were 23.97±7.2 mm. Complication as bleeding, perforation and death were seen respectively in 17 (22.67%), 3 (4%) and 0 cases. After the third ESD, procedure mean time has progressively reduced from 28.44±9.73 to 18.72±8.81 minutes ($p<0.001$). Bleeding rate were significantly lower when comparing the first to the third resection ($p=0.047$) and the depth of

submucosal resection, in contrast, has increased when comparing the first (53.5±23.76%), second (61.8±26.47%) and third (69.82±27.86) dissection (p=0.073). Results of the questionnaire showed that participants felt increasingly less insecure from the first (95%CI: 100(83.88-100)) until the third (95%CI: 32(17.18-51.78)) ESD procedure (p<0.001). The group that had bleeding during the procedure resected 37.97±21.13% of the submucosal layer and the non-bleeding group resected 68.66±23.99%, showing a significant association between the depth of submucosal dissection and the incidence of bleeding (p<0.001). According to the ROC curve analysis, the resulting cutoff value of the submucosal dissection depth for bleeding is 61 %(64% sensitivity, 94% specificity). When ESD is done deeper than 61% of the submucosal layer the risk of bleeding decreases during the procedure (PPV=0.97, 95%CI: 0.85-0.99). CONCLUSION: The short term ESD training course in live porcine models made a significant improvement on ESD skills regarding on resection time, bleeding rate, insecurity and increased depth of submucosal resection. Association between the depths of submucosal resection with the incidence of bleeding might be significant, which means that deeper in the submucosal layer undergoes the procedure; lower will be the risk of bleeding.

Descriptors: Stomach neoplasm. Endoscopy. Endoscopy, gastrointestinal. Education. Models, animal.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de câncer gástrico provêm de escritas hieroglíficas do Egito Antigo datadas de 3000 a.C. Já a partir do século XVIII, entre os anos de 1760 e 1839, aparecem as primeiras análises estatísticas sobre a incidência e a mortalidade dessa doença. As análises realizadas em Verona, na Itália, descrevem-na como uma doença comum e letal[1].

Antes da década de 1930, o câncer gástrico foi a principal causa de morte por câncer no mundo, e desde então esta incidência vem diminuindo[2]. Parte desse declínio se deve ao reconhecimento de alguns fatores de risco, como a infecção por *Helicobacter pylori*[3], dieta e tabagismo[2]. Alguns estudos apontam que o início dessa queda na incidência coincide com o uso de refrigeradores na estocagem de alimentos, o que permitiu maior disponibilidade e consumo de alimentos frescos, como frutas e hortaliças, além de reduzir a necessidade de consumo de alimentos preservados à base de sal[4,5].

Entretanto, o número absoluto de novos casos por ano vem aumentando devido ao envelhecimento da população mundial, e o câncer gástrico representa a quinta causa mais frequente de neoplasia maligna no mundo, em seguida ao câncer de pulmão, mama, colorretal e próstata[2], e, por motivos não esclarecidos, houve um aumento no número de casos de neoplasia gástrica na população mais jovem[6].

Segundo a Organização Mundial da Saúde[2], existe uma variação geográfica na incidência de câncer gástrico de acordo com a região, sendo a maior concentração de casos em países do Leste da Ásia, Leste Europeu e América do Sul (Apêndice A).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, a estimativa de novos casos para o ano de 2016 é de 20.520, sendo 12.920 homens e 7600 mulheres[7].

O câncer gástrico é considerado a segunda causa mais comum de câncer em homens na região Norte (11,10/100 mil) e Nordeste (10,25/100 mil); a quarta nas regiões Sul (16,07/100 mil) e Centro-Oeste (10,88/100 mil) e no Sudeste (14,99/ 100 mil) ocupa a quinta posição[7].

Curiosamente, essa tendência regional entre o Norte e o Sul do Brasil ocorre em outros países, como Japão, Inglaterra e China, onde há uma incidência maior nas regiões norte em relação às regiões mais ao sul[8-11].

Estudos realizados com populações migrantes provenientes de áreas de alto risco que adotaram o estilo de vida local mostraram uma diminuição no risco de câncer gástrico, demonstrando que fatores ambientais e geográficos podem ser tão importantes quanto os fatores genéticos na taxa de incidência e mortalidade[12,13].

Cerca de 90% dos tumores gástricos são adenocarcinomas, e podem ser subdivididos pela classificação de Lauren[14] em dois tipos histológicos: tipo intestinal ou diferenciado e tipo difuso ou indiferenciado, em que apresentam comportamento distintos em relação a epidemiologia, etiopatogenia, prognóstico e agressividade.

Em estudos de correlação entre dados clínicos e achados anatomopatológicos de pacientes com câncer gástrico, Nakamura *et al.*[15] demonstraram que o tipo intestinal (diferenciado) é frequentemente associado a metaplasia intestinal e gastrite atrófica, com maior incidência no sexo masculino, acima de 60 anos, e prevalentes em regiões endêmicas para câncer gástrico. O tipo difuso (indiferenciado) origina-se da mucosa gástrica normal, sem atrofia ou metaplasia intestinal, e ocorre geralmente na população mais jovem (< 45anos), apresentando um pior prognóstico.

Paralelamente ao declínio na incidência de câncer gástrico no mundo, o tipo intestinal segue a mesma tendência de queda das últimas décadas, e, em decorrência disso, o tipo difuso já contabiliza 30% dos carcinomas gástricos reportados[16].

Essa tendência foi demonstrada por Henson *et al*.[17] por intermédio do banco de dados do programa de rastreamento de câncer (SEER) do Instituto Nacional do Câncer nos EUA ao analisarem a incidência do carcinoma gástrico do tipo intestinal e difuso ao longo de três décadas, entre 1973 e 2000 (Apêndice B).

O carcinoma gástrico do tipo difuso é mais agressivo e de difícil detecção precoce, o que pode implicar a sobrevida dos pacientes.

Há muitos anos a gastrectomia com linfadenectomia tem sido o tratamento de escolha para o câncer gástrico, e segundo dados de registros em populações de países desenvolvidos e em desenvolvimento, o índice de sobrevida fica em torno de 20% a 25%, algo que pouco se alterou nos últimos 50 anos[18]. Entretanto, estudos comparativos de sobrevida em cinco anos entre diversos países demonstraram uma sobrevida acima da média no Japão[19], em torno de 40% a 60% (Apêndice C). Isso pode ser atribuído aos programas de *screening* realizados na população japonesa, possibilitando o diagnóstico do câncer gástrico ainda em sua fase precoce, o que permite a ressecção cirúrgica curativa.

A definição de câncer gástrico precoce (CGP) originou-se no Japão em 1962, como o câncer cuja profundidade de invasão está limitada à camada mucosa e submucosa, independente da presença de metástase linfonodal. Conceito válido nos dias atuais[20.]

A importância dessa definição, adotada pela *Japanese Gastric Cancer Association* e por outros grupos internacionais, é que reconhece a existência de uma

porcentagem pouco significante de pacientes com metástase linfonodal por câncer gástrico precoce, justificando uma abordagem terapêutica menos agressiva. Esse conceito é apoiado por décadas de investigação e dados obtidos em programas de rastreamento[20,21], demonstrando que o risco de metástase linfonodal em tumores confinados à mucosa é inferior a 3%[22,23].

Gotoda *et al*.[23], em estudo retrospectivo, analisaram 1.091 pacientes com câncer invadindo a submucosa submetidos a gastrectomia entre os anos de 1980 a 1999, e avaliaram a associação de algumas variáveis clínico-patológicas com a presença de metástase linfonodal. Além disso, demonstraram que o tamanho da lesão (> 3,0 cm), tipo histológico (indiferenciado), envolvimento linfático/vascular e penetração da submucosa por mais de 500 micra eram fatores de risco independentes para metástase linfonodal. Seguindo esses critérios, 117 pacientes foram incluídos com fator de risco pequeno para o acometimento linfonodal (IC95%: 0% - 3%).

Outro estudo realizado em dois centros de referência em câncer gástrico, em que foram analisados 5.265 pacientes submetidos à gastrectomia a D2, demonstrou que nenhuma das 1.230 lesões intramucosas, bem diferenciadas e menores que 3 cm, tiveram metástase linfonodal (IC95%: 0% - 0,3%)[24].

Esses dois estudos foram um marco na definição dos riscos de metástase linfonodal em lesões precoces e permitiram que critérios como tamanho do tumor, tipo histológico e profundidade de invasão servissem de base para a elaboração dos critérios expandidos de ressecção endoscópica conhecidos atualmente[25,26] (Figura 1).

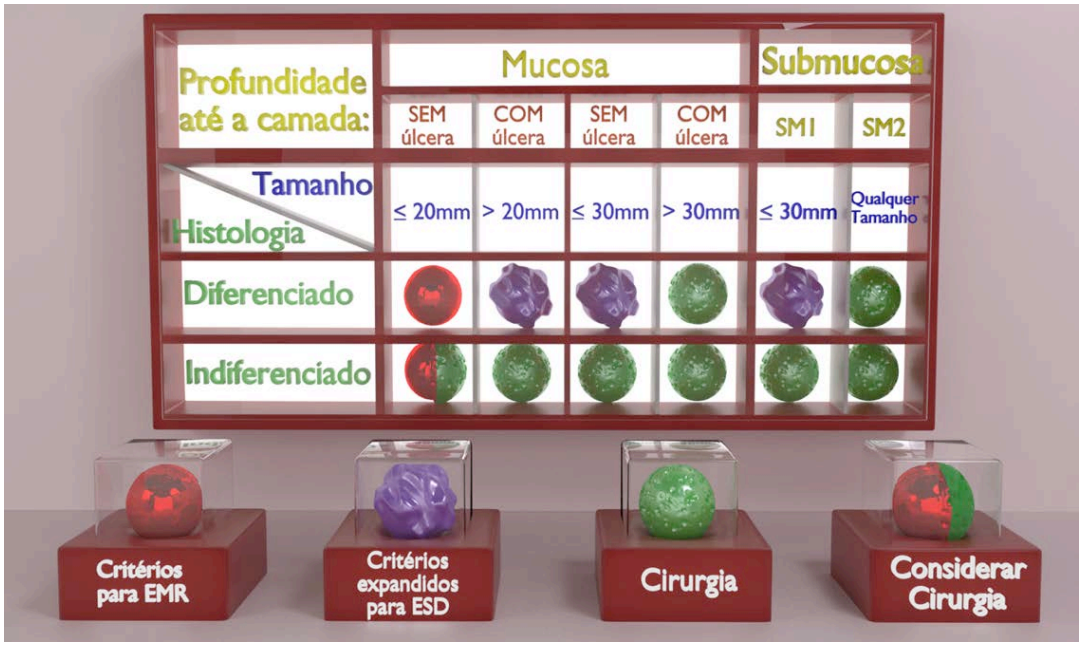


Figura 1 - Critérios expandidos de resseção endoscópica [Fonte: Gotoda *et al.*[26], Ilustração editada e concedida pelo Dr. Gustavo Luis Rodela Silva do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP]

E com a comprovação do baixo risco de metástase linfonodal, esses dados são uma referência para o esclarecimento dos riscos e benefícios para todos os envolvidos (paciente, familiares e médico), servindo como base para a escolha do tratamento do câncer gástrico precoce.

Por outro lado, mesmo os adenocarcinomas gástricos bem diferenciados podem ter propriedades fenotípicas e comportamentos biológicos distintos de acordo com a sua expressão de mucinas[27]. Em estudo realizado no Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Hondo *et al.*[28] estudaram o perfil de mucinas e avaliaram retrospectivamente os fatores preditivos para recidiva local do câncer gástrico precoce tratados por endoscopia e acompanhados por mais de um ano, demonstrando que, mesmo em adenocarcinomas bem diferenciados, determinadas expressões de

mucina eram mais prevalentes no grupo com recidiva tumoral (tipo misto) e outros mais comuns no grupo sem recidiva (tipo intestinal; p = 0,004). Apesar de atualmente esses critérios não serem importantes para a decisão terapêutica, futuramente podem se tornar um fator determinante na modalidade de tratamento a ser realizado[28].

Um dos primeiros relatos de ressecção endoscópica data de 1973, por Wolff *et al*.[29], através da técnica de polipectomia com alça, empregada até nos dias atuais. Entretanto, uma minoria de lesões não polipoides ou planas não é factível de ser ressecada dessa forma. Uma das variações da técnica clássica de polipectomia seria o uso da ligadura elástica para a apreensão da lesão plana seguido de ressecção com alça, técnica idealizada e descrita por Chaves *et al*.[30], no Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP. No entanto, a impossibilidade de fazer a ligadura em lesões maiores do que 1 cm é um fator limitador da técnica.

A partir da década de 1980, vários outros métodos de ressecção foram sendo desenvolvidos[31], então denominados *Endoscopic Mucosal Resection* (EMR). Por meio dessa técnica, o tumor intramucoso é ressecado até a região da submucosa com margens profunda e lateral livres de neoplasia, eliminando a necessidade de tratamento cirúrgico (Figura 2).

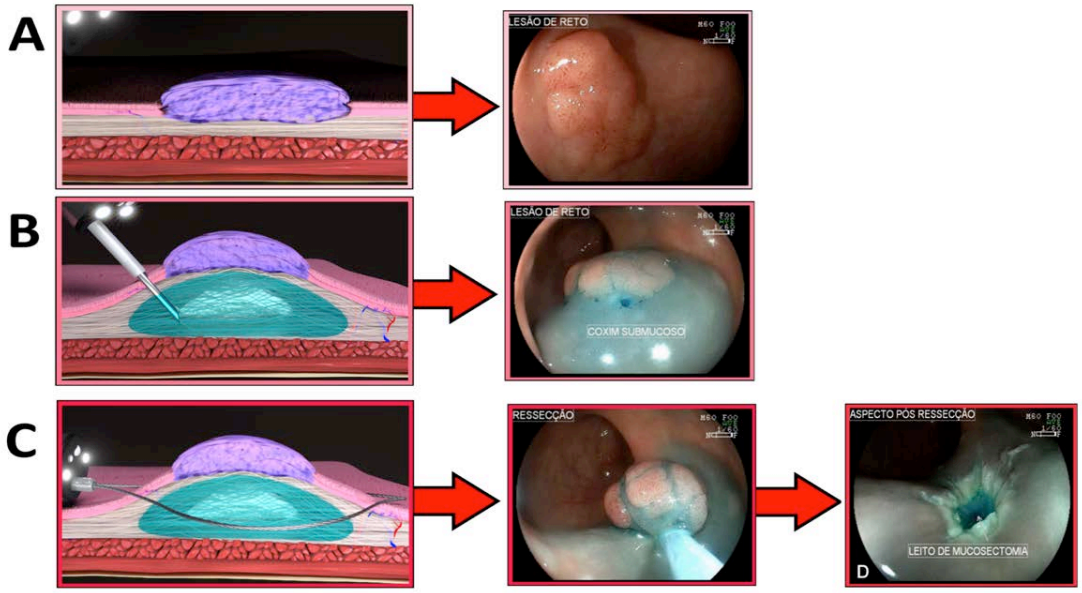


Figura 2 - Técnica de EMR (Endoscopic Mucosal Resection). A- Lesão intramucos; B- Injeção submucosa com elevação da lesão; C- Apreensão e ressecção da lesão com alça de polipectomia; D- Leito de ressecção [Fonte: ilustração editada e concedida pelo Dr. Gustavo Luis Rodela Silva do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP]

Logo se perceberam limitações desse procedimento, a saber, ressecar tumores maiores que 2 cm[32,33] em um único fragmento.

Dessa forma, lesões eram ressecadas em fragmentos, técnica esta chamada de *piece-meal resection*. Mais tarde, se confirmou que a *piece-meal resection* se associava a maior risco de recidiva local[34].

Obedecendo a um dos princípios da ressecção oncológica no qual todo tumor deve sempre ser ressecado em bloco, um novo método de ressecção denominado *Endoscopic Submucosal Dissection* (ESD) foi descrito em 1995, por Hosokawa *et al*. [35], possibilitando a ressecção de lesões maiores que 2 cm em fragmento único (Anexo A), o que permite ao patologista definir o estadiamento e determinar o risco de acometimento linfonodal[35-37].

Essa técnica vem conquistando adeptos em vários países[38,39], porém, o grau de dificuldade aliado ao risco de complicações como sangramento e perfuração a torna um procedimento pouco realizado entre endoscopistas. Essas complicações estariam associadas à experiência e à expertise do operador, comorbidades do paciente (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, coagulopatias, uso de anticoagulantes) e fatores intrínsecos à própria lesão como a localização, o tamanho e o grau de acometimento da submucosa[40].

No Japão acredita-se que iniciantes na técnica de ESD possam atingir um nível de expertise aceitável depois de 20 a 30 ressecções [41-48]. Em estudo de revisão sistemática sobre o impacto dos treinamentos em ESD, Tanimoto *et al*.[49] selecionaram 32 dentre 1.853 estudos sobre o assunto, demonstrando baixas taxas de complicações como sangramento (4,8%; I.C95%:2,8-6,7), perfuração (3,1%; I.C95%:2,0-4,1) e altas taxas de ressecções em bloco (93,2% I.C95%:90,5%-95,8%) e margens livres de tumor (81,4%; I.C95%:72%-90,8%). Todos os estudos selecionados foram provenientes de centros formais de treinamento em ESD, existentes somente em países da Ásia (Japão, China e Coreia do Sul), em que residentes em endoscopia realizam a técnica de ESD em pacientes com tumores precoces, sob supervisão de um endoscopista perito na técnica.

Esse método de ensino é difícil de replicar em países do Ocidente devido à baixa incidência de câncer gástrico, fator que dificulta a formação de *experts* em ESD.

Diante dessa necessidade de aprendizado, a Sociedade Europeia de Endoscopia (ESGE) propõe o treinamento da técnica de ESD em animais de experimentação antes de realizá-la em humanos[41]. Existem descrições na utilização de modelos suínos vivos ou *ex vivos* para treinamento de ESD em outros países,

porém, não há uma definição clara quanto à curva de aprendizagem necessária para iniciar essa técnica em humanos [42-46]. Além disso, o custo para a realização desses programas de treinamento é um fator importante[47]. A utilização de modelos *ex vivos* (estômago de porco), apesar do seu baixo custo, não simula um cenário tão realístico quanto os modelos suínos vivos[47] (Anexo B).

Em diversas publicações sobre treinamento em ESD com modelos animais *in vivo* ou *ex vivo*, a avaliação da aprendizagem se baseia na análise de variáveis como o tempo de ressecção, ressecção em bloco, margens de ressecção completa, presença de sangramento e perfuração[41-47].

A análise desses parâmetros é fundamental, mas não contempla a profundidade da ressecção da lesão através da avaliação histológica da submucosa gástrica. Isso é um fator importante, pois atualmente o tratamento endoscópico do câncer gástrico precoce só é aceitável quando a lesão atinge até 500 micras da submucosa ou seja, até o nível SM1, portanto, é necessário que a profundidade da ressecção atinja no mínimo a primeira camada da submucosa[48](Figura 3).

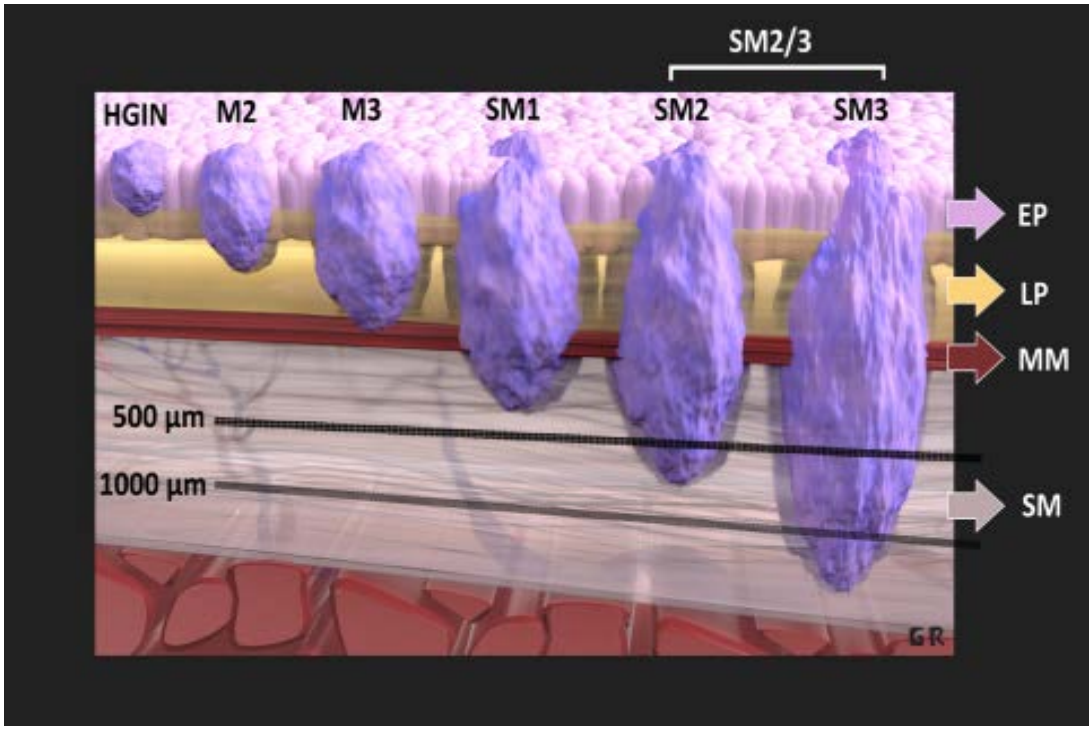


Figura 3 - Esquema representativo da profundidade de invasão da submucosa aceitável para tratamento endoscópico no estômago (500micras). EP= epitélio; LP= lâmina própria; MM= muscular da mucosa; SM= submucosa [Fonte: ilustração editada e concedida pelo Dr. Gustavo Luis Rodela Silva do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP]

Esse conceito é importante para que o plano de ressecção ideal seja atingido no intuito de realizar uma ressecção curativa.

Além disso, pode existir uma associação entre a profundidade de ressecção da camada submucosa com o risco de sangramento devido ao calibre dos vasos que ali se interpõem[50,51]. Daí surge a questão sobre a profundidade de dissecção submucosa ser uma variável importante no treinamento e aprendizagem da técnica em modelos suínos vivos.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário desse trabalho é avaliar o impacto do modelo de treinamento de curta duração na melhora cognitiva, por meio de parâmetros como: tempo de dissecção, ocorrência de complicações (sangramento e perfuração); percepção de dificuldade (nível de segurança) e percentual de submucosa ressecada.

O objetivo secundário é avaliar a associação entre a profundidade de ressecção da submucosa com o risco de complicações (hemorragia e perfuração).

3 MÉTODOS

O estudo realizado consistiu em um estudo experimental em modelos suínos vivos realizado no período de julho de 2011 a julho de 2013, no Departamento de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimenal da FMUSP (Prof. Dr. José Otoch Pinhata) e no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal e Broncoesofagoscopia do H.C (Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura), Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia (Prof. Dr. Ivan Cecconello).

3.1 Seleção dos Participantes

Os médicos endoscopistas que participaram do estudo foram selecionados por meio das respostas obtidas em um questionário aplicado durante o estudo. Esse questionário incluiu perguntas relativas ao tempo de formação em medicina, tipo de especialização médica, tempo de formação em endoscopia, número de exames realizados ao ano em endoscopia, colonoscopia e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e experiência prévia em ESD.

Após a explicação de todas as etapas do treinamento em ESD, o questionário e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) são devidamente preenchidos e assinados pelos alunos (Anexo C).

3.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para a seleção dos médicos endoscopistas participantes incluíram:

- Profissional médico com especialização em endoscopia digestiva.
- Experiência mínima de cinco anos em endoscopia digestiva.
- Experiência em técnicas endoscópicas terapêuticas avançadas, como experiência em CPRE, realização de terapêutica em exames de endoscopia (dilatação, esclerose, passagem de balão, colocação de prótese) e realização de ressecções endoscópicas de lesões.
- Ausência de experiência anterior em ESD.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Realização de ESD em áreas distintas ao corpo gástrico.
- Emprego de técnica divergente da padronizada.
- Participantes que não completaram três ressecções.
- Participantes que não tiveram a sequência das peças ressecadas identificada.
- Peças ressecadas danificadas e não identificadas.
- Peças obtidas após a terceira dissecção.
- Ausência de questionário preenchido.

3.2 Técnica de Dissecção de Submucosa (ESD)

3.2.1 Descrição da técnica de dissecção de submucosa

As lesões ressecadas foram simuladas na mucosa gástrica dos animais utilizados no estudo. O tamanho e a localização das lesões ressecadas foram padronizados utilizando a aspiração da mucosa gástrica através de um Cap Distal (Olympus D-201-10704) inserido na ponta do endoscópico. As lesões foram demarcadas no corpo gástrico, sendo que a impressão deixada pela aspiração com o Cap na mucosa gástrica apresentou um tamanho aproximado de 10 mm, que corresponde ao tamanho do Cap.

A técnica padronizada por Hosokawa *et al.*[35] inicia-se pela marcação circunferencial da lesão com Estilete (Kneedle Knife, Olympus KD-620LR) a uma distância aproximada de 2 mm a 3 mm fora da lesão (Figura 4A). Essa marcação circunferencial foi realizada utilizando o eletrocautério em modo de coagulação (*soft coagulation* - 30 w).

Para a injeção de submucosa foi escolhida uma solução líquida composta por Manitol a 20% combinada com Indigo Carmin. A solução foi injetada na submucosa com auxílio de cateter de esclerose 23 gauge (Olympus NM-200L-0423) para formação do coxim submucoso e elevação adequada da lesão (Figura 4B).

Foi realizada uma incisão inicial ou pré-corte com o Estilete cerca de 1-2 mm fora da área da marcação (Figura 4C) com auxílio do eletrocautério (endocut - 40 w). A partir do pré-corte inicial foi inserido o IT- Knife2 (KD-611L) para a realização da dissecção da submucosa fora da área demarcada de forma a circundar toda a lesão. A dissecção da submucosa foi realizada até a ressecção total da lesão (Figura 4D e 4E).

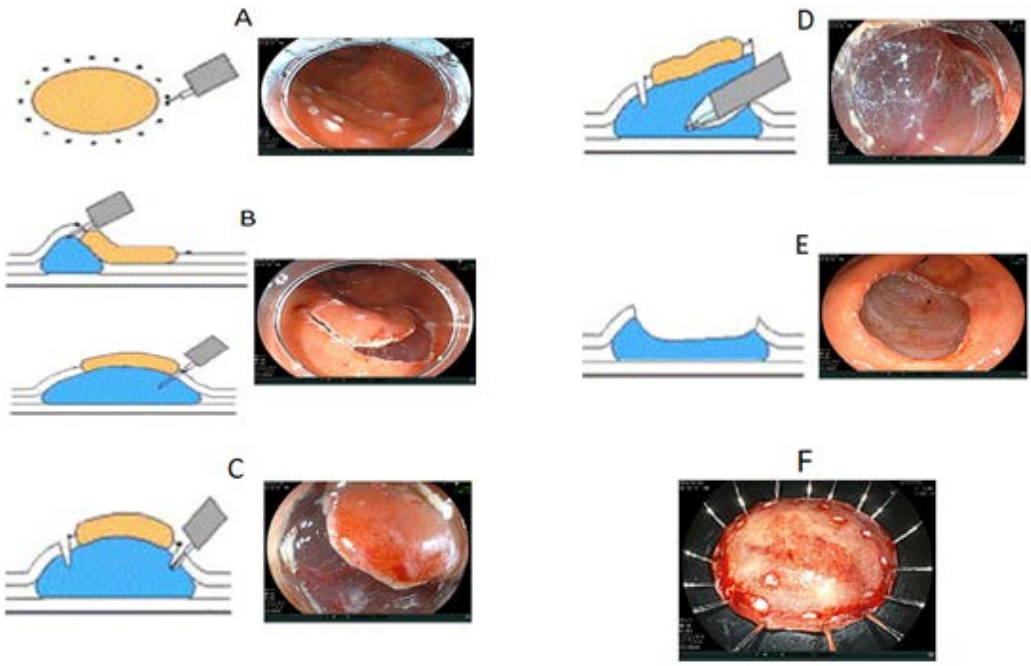


Figura 4 - Esquema representativo da técnica de dissecção submucosa (ESD). A - Marcação da lesão; B, C e D - Injeção submucosa e dissecção submucosa; E - Ressecção total e leito de ressecção; F - Peça [Fonte: Hosokawa *et al.*[35], cortesia: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]

A peça ressecada foi retirada da cavidade gástrica utilizando uma pinça de corpo estranho (Olympus FG-47L-1). Essa peça foi esticada e fixada com alfinetes em uma placa de isopor, sendo posteriormente imersa em um frasco com solução de formalina a 4%. Os frascos foram identificados com a região gástrica ressecada, nome do operador, número do porco e sua respectiva mesa de operação. As peças perdidas, não identificadas ou defeituosas não foram elegíveis ao estudo.

Em caso de ocorrência de sangramento, os métodos de escolha utilizados para hemostasia foram o uso de clipes metálicos (Olympus HX-610-090 e 135), eletrocautério ou métodos injetáveis, através de injeção de adrenalina associada a solução salina na diluição de 1:10.000 ou 1:20.000[52]. Na ocorrência de perfuração, o tratamento preconizado foi a aplicação clipes metálicos (Olympus HX-610-090 e 135).

Após o término das ressecções endoscópicas foi realizada um laparotomia exploradora para a obtenção de uma amostra transmural da parede gástrica por cirurgia aberta de cada modelo suíno vivo utilizado no estudo.

3.2.2 Equipamentos e materiais utilizados na ESD

Os equipamentos utilizados pelos participantes nas dissecções de submucosa foram o processador e videoendoscópio da marca Olympus EvisExera II (CV-180 e CVL-180) com HDTV (OEV-191H) e o endoscópio GIF H-180 (Figura 5A e 5B). Foi utilizada uma unidade de eletrocirurgia Olympus (PSD-180) e bomba de sucção (aspirador) SSV-2 (Figura 5C).

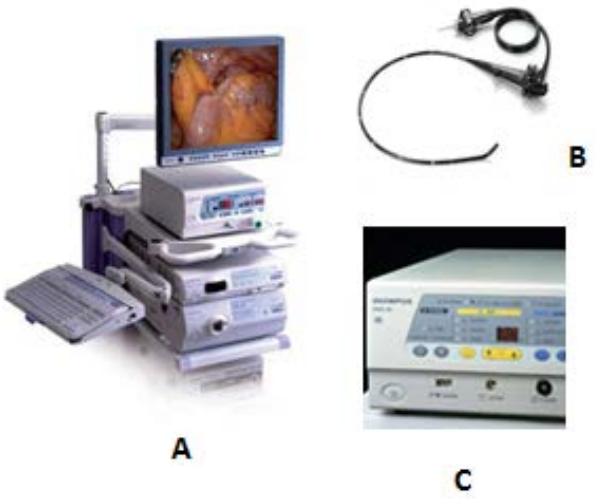


Figura 5 - Fotografias dos equipamentos utilizados para a ESD. A - Processador e videoendoscópico; B - Endoscópio; C-Eletrocautério [Fonte: cortesia da Olympus Optical do Brasil Ltda., São Paulo]

Os acessórios utilizados pelos participantes nas dissecções de submucosa (ESD) foram: Cap distal transparente para auxiliar na técnica de dissecção submucosa (Olympus D-201-10704, 11304 e 11804) (Figura 6A); Needle Knife

(Olympus KD-620LR) para realizar a marcação em torno da lesão e o corte inicial na mucosa (pré-corte) (Figura 6B); IT knife2 (Olympus KD-611L) para dissecar e cortar a submucosa (Figura 6C); e cateter de esclerose 23 gauge (Olympus NM-200L-0423) para injeção da solução submucosa e hemostasia (Figura 6D).

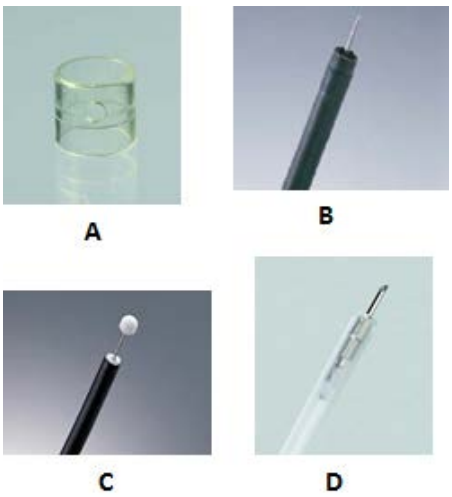


Figura 6 - Fotografias dos acessórios utilizados para a ESD. A - CAP; B - Needle Knife; C - IT knife 2; D - cateter de esclerose [Fonte: cortesia da Olympus Optical do Brasil Ltda., São Paulo]

Os acessórios utilizados pelos participantes para tratamento das complicações relacionadas ao procedimento de ESD, como sangramento e perfuração, incluem: pinça de hemostasia Coagrasper (Olympus KD-410LR) (Figura 7A); Clipes de hemostasia de 90 graus (Olympus HX-610-090) e Clipes de hemostasia Standard de 135 graus (Olympus HX-610-135) (Figura 7B). Para retirada da lesão ressecada do interior da cavidade gástrica foi utilizada pinça de corpo estranho do tipo jacaré com dente de rato (Olympus FG-47L-1) (Figura 7C).

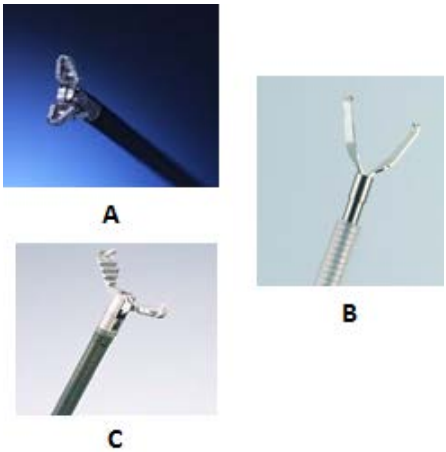


Figura 7 - Fotografias dos acessórios utilizados para o tratamento das complicações e retirada da peça. A - Pinça de hemostasia; B - Clipes de hemostasia; C - pinça de corpo estranho [Fonte: cortesia da Olympus Optical do Brasil Ltda., São Paulo]

3.3 Análise Histológica das Peças Ressecadas

A análise histopatológica das peças ressecadas foi realizada no Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia (LIM05) da FMUSP, sob a coordenação do Professor Paulo Hilário Nascimento Saldivia.

3.3.1 Fixação do material

Após a ressecção, os fragmentos do estômago foram submetidos à imersão em solução de formalina 4% por 24 horas. Esse procedimento, denominado fixação, permite a preservação dos tecidos biológicos da decomposição e/ou alterações para a conservação das peças encaminhadas para análise histológica.

Para que não ocorresse retração ou torção do material ressecado, o fragmento de tecido permaneceu afixado com alfinetes sobre uma placa de isopor durante o processo de fixação em formalina (Figura 8A e 8B). Depois desse período as amostras foram transferidas para álcool etílico 70%, onde permaneceram até o processamento para inclusão em parafina.

3.3.2 Inclusão

Este procedimento consiste na impregnação do tecido com uma substância de consistência firme que permita, posteriormente, seccioná-lo em camadas delgadas. Pelo fácil manuseio e bons resultados, a parafina é a mais utilizada nesse procedimento. Para inclusão em parafina, o fragmento do tecido foi seccionado em fragmentos menores e uniformes (Figura 8C e 8D) com auxílio de uma lâmina de corte. Os fragmentos obtidos foram incluídos na parafina de forma que cortes perpendiculares à superfície da mucosa gástrica foram produzidos (Figura 8D, 8E e 8F).

Os fragmentos foram desidratados em uma série crescente de alcoóis (70%, 80%, 90%, 95% e 100%), por 15 minutos em cada etapa. Posteriormente, os fragmentos foram diafanizados em xilol (três passagens de 20 minutos) para a remoção completa do álcool do interior dos tecidos, preparando os fragmentos para as etapas posteriores. Em seguida, na etapa de impregnação, os fragmentos permaneceram em banho de parafina líquida por duas horas à temperatura de 60°C. Os fragmentos embebidos em parafina líquida foram colocados no interior de um molde, em pequenos blocos, e se realizou a catalogação dos blocos para posterior identificação das peças.

3.3.3 Microtomia, coloração por Hematoxilina & Eosina e montagem da lâmina histológica

Nesta etapa os blocos de parafina produzidos foram então seccionados com auxílio de um micrótomo rotativo e três cortes aleatórios de 5 μm de espessura produzidos. As fitas obtidas a partir do micrótomo foram distendidas por banho-maria com a temperatura da água entre três e oito graus abaixo do ponto de fusão da parafina utilizada, no momento em que são retiradas as dobras e evitadas as bolhas abaixo da fita.

Após a distensão, os cortes foram separados individualmente, utilizando-se lâminas de vidro previamente estocadas em álcool 80%, limpas e secas e que foram revestidas em sua superfície com uma fina camada de albumina para facilitar a adesão da peça. Os cortes obtidos foram transferidos, inicialmente, para uma estufa por alguns minutos para posteriormente serem colocados em um suporte inclinado. Finalmente, os cortes foram depositados em uma estufa a 60 graus para secagem entre uma e 24 horas.

Realizada a retirada da parafina e a hidratação das peças, estas foram coradas pela técnica de Hematoxilina & Eosina. Por fim, realizou-se a montagem da lâmina depositando-se uma gota de resina líquida sobre o corte aderido à lâmina de vidro e recoberta por uma lamínula. A resina depois de seca garante uma lâmina permanente e duradoura[53].

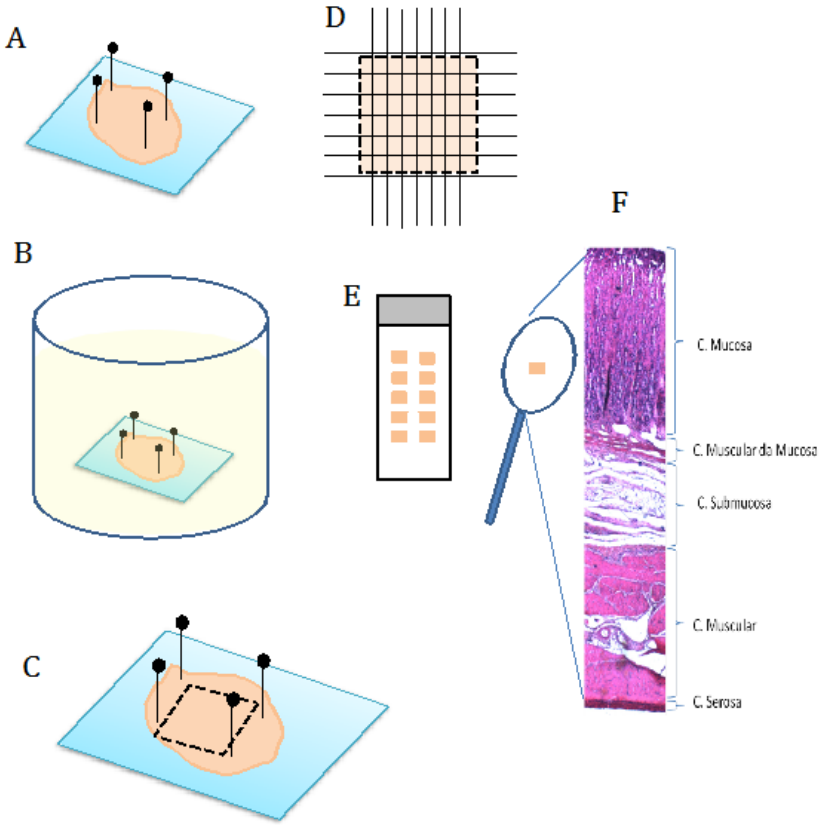


Figura 8 - Esquema representativo da preparação dos fragmentos de estômago para avaliação histopatológica. A - Fixação do fragmento removido sobre a placa de isopor; B - Fixação por imersão em solução de formalina 4%; C e D - Secção do tecido em fragmentos menores e uniformes; E - Representação do bloco de parafina; F - Fotomicrografiade um corte transversal da parede estomacal em aumento de 4x, na qual estão apresentados os compartimentos avaliados (C. Mucosa, C. Muscular da mucosa, C. Submucosa e C. Serosa) [Fonte: ilustração editada e concedida pela Profa. Mariana Matera Veras do Departamento de Patologia (LIM05) FMUSP]

Os fragmentos gástricos corados submetidos à avaliação histopatológica representam cortes perpendiculares da parede gástrica de forma a conter todas as camadas que compõem essa estrutura tecidual (Figura 8). A parede do estômago consiste de quatro camadas principais, que foram denominadas compartimentos para quantificação no estudo. A camada que faz o revestimento interno do estômago é denominada de camada mucosa, sendo relativamente espessa. Essa camada é constituída por um epitélio colunar simples não ciliado (células mucosas superficiais) e sua lâmina própria (tecido conjuntivo frouxo, células musculares lisas, vasos linfáticos e glândulas).

Entre a camada mucosa e a submucosa há uma fina camada de células musculares, chamada de camada muscular da mucosa. Essa camada apresenta fibras musculares distribuídas de forma circular (interna) e longitudinal (externa). Abaixo da camada mucosa encontra-se a camada submucosa, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, vasos sanguíneos, tecido linfático e nervos. Entre a camada externa (serosa) e a submucosa encontramos a camada muscular externa, formada por três camadas de fibras de músculo liso, cujas fibras possuem diferentes orientações: a mais externa se dispõe longitudinalmente, a camada média de forma circular e a mais interna de forma oblíqua. No revestimento externo se encontra uma serosa delgada constituída por uma simples camada de células mesoteliais e uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo.

A quantificação das camadas em cada peça foi estimada através de técnicas de estereologia. A estereologia é um conjunto de métodos de quantificação de estruturas morfológicas que possibilitam a interpretação de estruturas sólidas a partir de suas imagens bidimensionais (ex. lâminas de tecidos de órgãos, imagens radiológicas, ultrassom, etc.).

Existem algumas vantagens em aplicar as técnicas de estereologia em relação aos métodos tradicionais de medição. Enquanto os métodos convencionais fazem medições de imagens bidimensionais, como na medição direta em micras de uma determinada peça histológica sob a visão do microscópio, as técnicas de estereologia possibilitam estimar volume, densidade, área, número de células e outros dados em formato tridimensional através de informações em duas dimensões do objeto alvo. E para isso são utilizados diversos testes de probabilidade estatística e geometria, mantendo-se o rigor dos princípios estatísticos (tamanho da amostra, randomização uniforme das áreas

seccionadas e isotropia). A vantagem dos estudos estereológicos é produzir resultados numéricos (não subjetivos), com boa reprodutibilidade e de fácil revisão em qualquer momento, além do baixo custo dos equipamentos utilizados[54].

Nyengaard *et al.*[55], em 2014, descreveram a aplicabilidade desses métodos estimando o número de células, o volume total e o comprimento médio de estômago de ratos através de imagens de cortes histológicos da parede do estômago.

As técnicas de estereologia são frequentemente aplicadas em estudos de neurociência experimental, principalmente em áreas do cérebro inacessíveis a outros métodos na quantificação acurada de volume, área e distribuição espacial de células neurais[56], o que o torna um método prático e exequível para a mensuração da área das camadas gástricas.

No presente estudo essa mensuração foi estimada pela avaliação da fração de área (Av_{comp}) de cada compartimento através do método de contagem de pontos[57]. Para tanto, fotomicrografias dos fragmentos de tecido foram produzidas em aumento de quatro vezes, e um sistema teste de pontos foi sobreposto às imagens. Os pontos incidentes sobre cada um dos compartimentos de interesse foram contados de forma diferencial, e aplicando-se a seguinte fórmula (1) as Av_{comp} foram calculadas[57,58]:

$$Av_{comp} = \Sigma P_{comp} / \Sigma P_{Tot} \quad (1)$$

Onde:
ΣPcomp: é a somatória do número de pontos incidentes sobre um compartimento.
ΣPTot: é a somatória do número de pontos incidentes em todos os compartimentos da parede gástrica.

Foi utilizado o software Image J para realizar todas as contagens e medidas. Cada um dos tipos de contadores se encontra na coluna à esquerda e representa uma das camadas avaliadas (Figura 9).

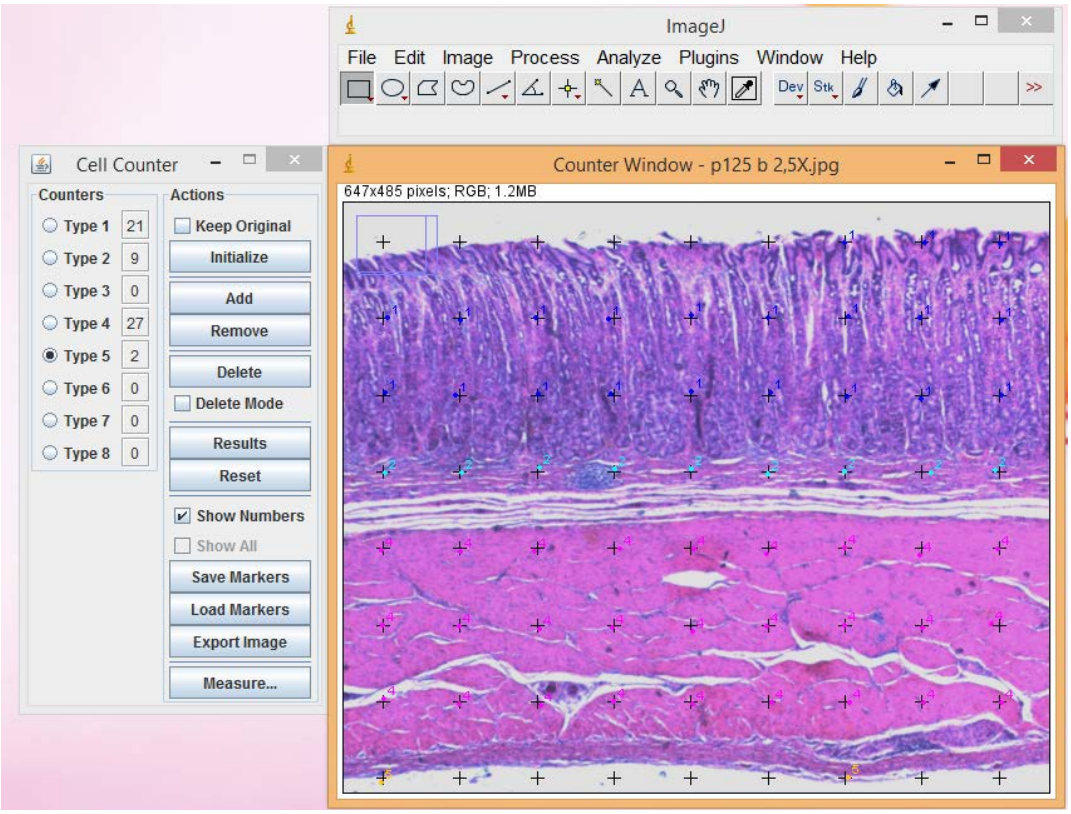


Figura 9 - Representação de uma tela de contagem de pontos pelo software Image J [Fonte: cortesia do Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia (LIM05) da FMUSP]

Os resultados foram expressos em porcentagem, ou seja, representam a proporção de cada compartimento (camadas que constituem a parede do estômago) presente no fragmento avaliado com relação ao fragmento total (espessura total).

3.4 Desenho do Estudo

3.4.1 Amostra Inicial

Trinta e sete médicos endoscopistas participaram inicialmente do estudo. O critério adotado para a análise do aprendizado incluiu a realização de pelo menos três ressecções por médico. Desse modo, obtiveram-se 144 peças (21peças controle e 123 ressecadas por endoscopia). Desse total, 52 peças foram excluídas por diversas

razões, explicitadas no fluxograma abaixo (Figura 10), sendo então elegíveis ao estudo 92 peças (17 peças controle e 75 ressecadas por endoscopia).

Para uma avaliação homogênea entre os grupos, foram excluídos os participantes que tiveram suas peças danificadas, sem identificação ou sem grupo controle, e os que não completaram três ressecções, o que resultou na elegibilidade de 25 endoscopistas.

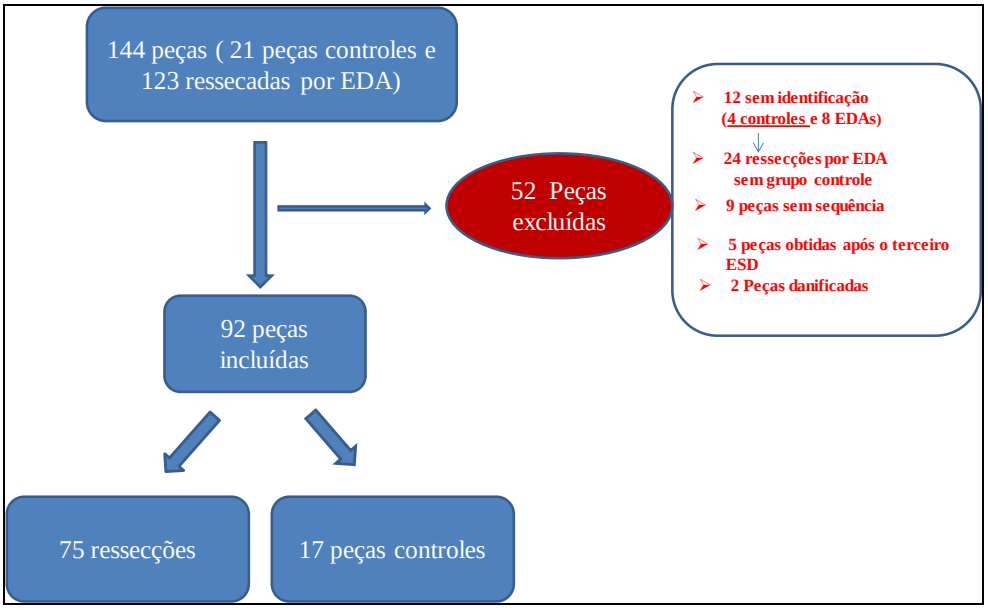


Figura 10 - Fluxograma da amostra

3.4.2 Fluxograma do estudo

O estudo foi dividido em duas fases que correspondem a momentos distintos da avaliação do trabalho. O objetivo da Fase 1 foi avaliar o treinamento em dissecções de cada participante durante as ressecções endoscópicas. Já a Fase 2 compreendeu a análise histológica das peças ressecadas (Figura 11).

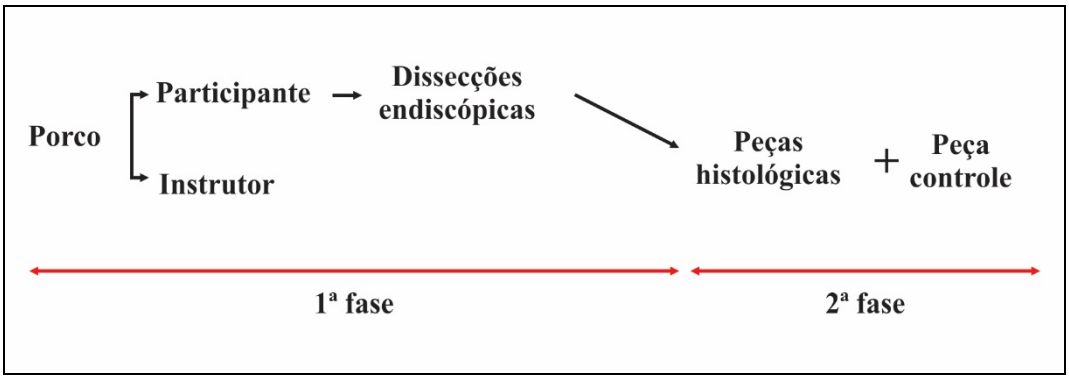


Figura 11 - Desenho esquemático repesentando as fases do estudo

3.4.2.1 Avaliação do aprendizado da técnica de ESD (Fase 1)

No dia anterior à realização das dissecções endoscópicas, todos os participantes receberam uma aula didática de quatro horas sobre os pontos-chave da técnica de ESD. Essa aula teórica foi ministrada por um endoscopista experiente na técnica (> 300 casos de ESD gástrico). Além disso, foram apresentados vídeos demonstrando casos de ESD já realizadas pelo palestrante (Dr. Takuji Gotoda, Tokyo Medical University, Japão).

Na sequência, o palestrante iniciou uma demonstração prática da realização de dissecção endoscópica no modelo suíno vivo. A seguir, cada participante realizou no mínimo três ressecções endoscópicas, não sucessivas (Figura 12). Após o término de cada dissecção os participantes responderam um questionário (Anexo D) que avaliava o nível de dificuldade (leve, moderada ou intensa) para realizar o procedimento e se sentiam inseguros para realizar o procedimento em humanos. Os participantes foram instruídos a realizar as ressecções de acordo com a técnica preconizada.

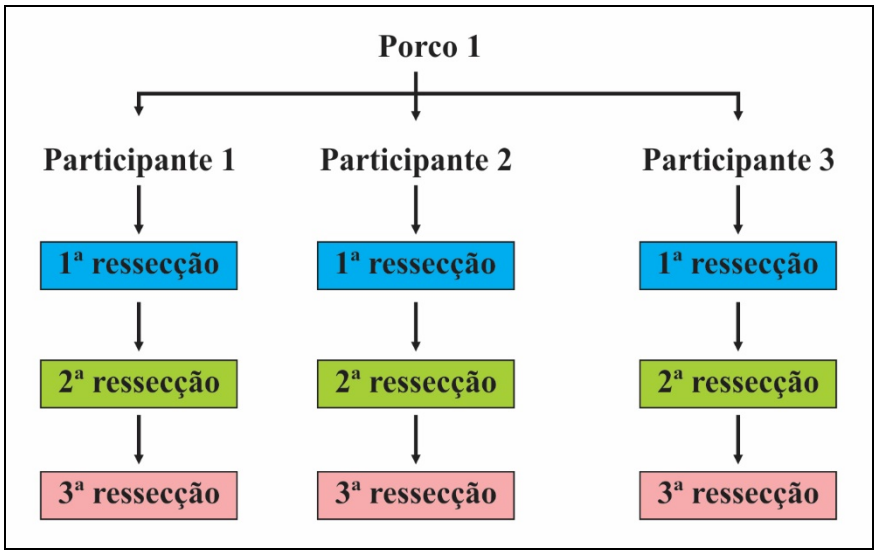


Figura 12 - Representação esquemática das ressecções endoscópicas realizadas pelos participantes no modelo suíno vivo

As variáveis de interesse para o estudo foram coletadas ao final de cada ressecção. Entre os fatores analisados estão o tempo de ressecção da lesão (ΔTR) em minutos, o volume de solução injetada (VOL) em mL, o tamanho da lesão ressecada (TML) em mm e sua localização, a peça fragmentada (FGM) em n, a presença de sangramento (SGT) em n, a ocorrência de perfuração (PRF) em n e a morte do suíno (MRT) em n.

Essas variáveis foram definidas a partir da literatura médica atual que recomenda como critérios principais de proficiência da técnica a quase total ausência de complicações (sangramento, perfuração, morte do suíno), menor tempo de ressecção da lesão e alta taxa de ressecção em bloco, que foi representada pelo baixo número de peças fragmentadas durante a ressecção[41,42,47,59-63]. As variáveis foram coletadas por um observador independente do estudo após cada ressecção, a primeira (D1), segunda (D2) e terceira (D3). Dessa forma, o desfecho da Fase 1 do estudo foi avaliar o treinamento de ESD no modelo suíno vivo utilizando as variáveis de qualidade técnica descritas acima.

Ao término das dissecções endoscópicas foi retirada uma amostra transmural da parede gástrica por cirurgia aberta (laparotomia exploradora) nos respectivos suínos envolvidos no estudo e afixadas da mesma forma que as peças ressecadas. Essas amostras (peça controle) foram utilizadas como parâmetro de comparação com a espessura das lesões ressecadas por via endoscópica.

3.4.2.2 Análise histológica das peças ressecadas (Fase 2)

A espessura da parede gástrica é variável entre os modelos suínos vivos. Dessa forma, para permitir a avaliação da profundidade da ressecção endoscópica foi realizada uma ressecção cirúrgica da espessura gástrica total no mesmo segmento em que foram realizadas as ressecções endoscópicas. Essas amostras foram utilizadas como parâmetro da espessura total da submucosa do respectivo modelo suíno (peça controle) em que foram realizadas as ressecções endoscópicas (Figura 13).

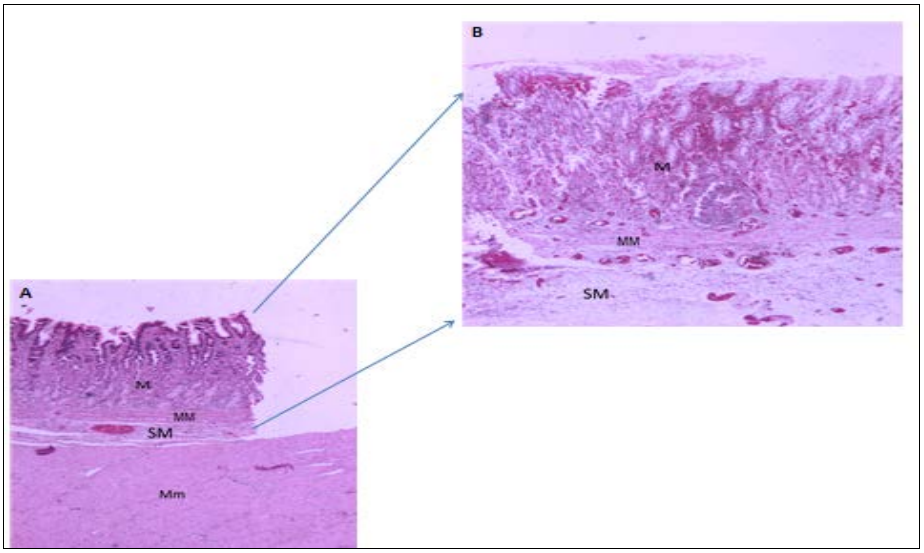


Figura 13 - Fotomicrografias de cortes transversais da parede gástrica do suíno após o procedimento de ressecção. A - Ressecção transmural por cirurgia (peça controle). B - Peça ressecada por endoscopia pela técnica de ESD no mesmo suíno. Identificação dos compartimentos gástricos (camadas): M - mucosa; MM - muscular da mucosa; SM - submucosa; Mm - muscular [Fonte: cedida pelo Laboratório de Poluição Atmosférica Experimental do Departamento de Patologia (LIM05) da FMUSP]

A técnica da ESD compreende a ressecção da camada mucosa e submucosa. Assim, nas peças ressecadas por endoscopia no presente estudo, espera-se que estejam presentes somente as camadas da mucosa e submucosa. O principal desfecho avaliado nessa fase foi a profundidade de submucosa ressecada com relação às variáveis técnicas coletadas na Fase 1, sendo este o objetivo principal do trabalho.

Dessa forma, através da análise histológica da profundidade de ressecção endoscópica da submucosa [(PSUB) em %], testamos a sua associação com as variáveis analisadas na Fase 1. Além disso, foi considerada ressecção superficial (RESS) aquela peça na qual a ressecção não foi profunda o suficiente a ponto de atingir os critérios oncológicos de curabilidade. Para isso foram considerados os parâmetros definidos na literatura médica, que considera ressecção endoscópica curativa aquela que engloba além da camada SM1[18,20], o que corresponde a um valor igual ou maior do que 33,3% da camada total da submucosa. Ou seja, é desejável que seja ressecada no mínimo 33,3% da submucosa para que seja considerada uma ressecção oncológica.

3.5 Animais

O estudo foi previamente aprovado pela CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais) e pela CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo E).

Foram utilizados suínos domésticos da raça híbrida (Landrace x Pietran x Duroc), machos e fêmeas, com peso médio de 20 ± 2 kg fornecidos pela empresa Razão social: ROBERTO GIANNICHI FILHO, CNPJ 108526340001-26. Os modelos suínos vivos que participaram do estudo foram submetidos previamente a

uma avaliação veterinária para excluir doença infecciosa clínica evidente. No dia do procedimento os animais foram alojados na sala contígua ao laboratório. O procedimento foi realizado sob anestesia geral, à temperatura de 20ºC ± 2ºC, com a participação de pessoal técnico qualificado do laboratório.

3.5.1 Anestesia

Para a realização do procedimento endoscópico, os modelos suínos permaneceram em jejum prévio de 24 horas, sendo água à vontade. Os modelos suínos receberam sedação pré-anestésica na dose preconizada (Tabela 1)[64,65]. Em seguida, foi realizada venóclise em orelha para a indução anestésica.

Tabela 1 - Drogas e doses utilizadas na sedação pré-anestésica em modelo suíno vivo (intramuscular [IM])

Medicação	Dose (mg/kg)*	Dose de pré-anestésico (mL)	Dose de manutenção (mL)
Ketamina (50mg/mL)	15 mg/kg	6 mL	-
Xylazina (10 mL)	2 mg/kg	2 mL	-

* Para suínos de 20 kg.

Após a indução anestésica, os animais foram entubados (Tubo 6,5 mm) utilizando laringoscópio e acoplados a um ventilador mecânico, marca Takaoka®, modelo Origami Ergo System. As drogas e doses utilizadas na indução anestésicas (Tabela 2) foram caracterizadas de acordo com a literatura atual[64,65] e induzidas pela veterinária responsável Dra. Sueli Blanes Damy CRMV 1857.

Tabela 2 - Drogas e doses utilizadas na anestesia em modelo suíno vivo (endovenosa [EV])

Medicação	Quantidade	Dose de pré-anestésico (mL)	Dose de manutenção (mL) **
Thiopental (1 g)	1 Frasco diluído em 20 mL de sol. salina	6 mL*	20 mL
Fentanila (0,05 mg/dL)	2 ampolas (10 mL)	-	10 mL

* Se superficializar adicionar 1 mL a 2 mL de Thiopental.
** Solução de Thiopental + Fentanila diluídos em 100 mL de soro fisiológico 0,9% (10 gotas/minuto).

Durante o procedimento foi monitorada a temperatura corporal, saturação de oxigênio e a frequência cardíaca (Tabela 3), em monitor marca Dixtal ®, modelo DX 2010[64,65].

Tabela 3 - Parâmetro de monitoramento dos sinais vitais em modelo de suíno vivo

Sinais vitais	
Temperatura corporal (°C)	39°C
Frequência respiratória (IRPM)	20/min
Frequência cardíaca (BPM)	80 - 120/min

3.5.2 Eutanásia

Depois do aprofundamento do plano anestésico, injeta-se cloreto de potássio 19,1% (1 mL/kg), segundo recomendação da Federacion de Associaciones Europeas de las Ciencias de Animal de Laboratorio (FELASA) e *Guidelines on Euthanasia* (AVMA)[66].

3.5.3 Descarte

Depois de realizada a eutanásia, os animais receberam as medidas necessárias para seu descarte conforme a Cartilha de Orientação de Descarte de Resíduo no Sistema HC-FMUSP, que segue a Resolução número 306, de 7 de dezembro de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), número 358, de 29 de abril de 2005.

3.6 Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente por média ± desvio-padrão, enquanto as variáveis qualitativas foram apresentadas através de frequência (%).

A Análise de Variância Não Paramétrica para medidas repetidas avaliou o efeito da repetição das dissecções ao longo do tempo[67]. E as medidas avaliadas no momento basal (primeira dissecção - D1) e final foram comparadas com o Teste pareado não paramétrico de Dunnett[68].

Para estudar a relação entre os fatores relacionados às complicações do procedimento, foram considerados o teste Mann-Whitney para variáveis quantitativas e o teste de Fisher para variáveis qualitativas.

Por fim, a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) possibilitou o cálculo de um ponto de corte pelo critério de Youden para o percentual de submucosa ressecada, tal que a sensibilidade é definida como a probabilidade do percentual de submucosa ressecada estar acima do ponto de corte dado em que não houve sangramento, enquanto a especificidade é dada como a probabilidade do percentual de submucosa ressecada estar abaixo do ponto de corte dado em que

houve sangramento. Em seguida, intervalos de confiança 95% foram calculados para todas as medidas de diagnóstico: Área abaixo da curva, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos.

Valores de p menores de 0,05 (5%) foram considerados estatisticamente significantes. Toda a análise estatística foi realizada através do programa R, versão 3.1.2[69].

Os dados completos que serviram para a análise estatística encontram-se nos Anexos F, G, H, I e J

4 RESULTADOS

Foram ressecadas e incluídas no estudo um total de 92 peças (75 EDAs e 17 controles). O tamanho médio das peças ressecadas foi de 23,97 ± 7,2 mm. Todas as peças foram ressecadas na parede anterior do corpo distal ou na grande curvatura do corpo. O tempo médio de ressecção foi de 23,97 ± 11,74 min. Foram realizadas 94,67% ressecções em bloco, sendo que em quatro ressecções (5,33%) ocorreu a fragmentação da peça durante a ressecção. O total de complicações divide-se em dois tipos: sangramento 17 (22,67%) e perfuração 3 (4%). Nenhum caso de morte ocorreu.

4.1 Avaliação do Aprendizado da Técnica

4.1.1 Análise de tendência

Utilizando a análise de tendência das variáveis, observamos a repercussão da repetição das dissecções entre a primeira até a terceira dissecção. Verificam-se na Tabela 4 as diferentes variáveis avaliadas e suas respectivas significâncias.

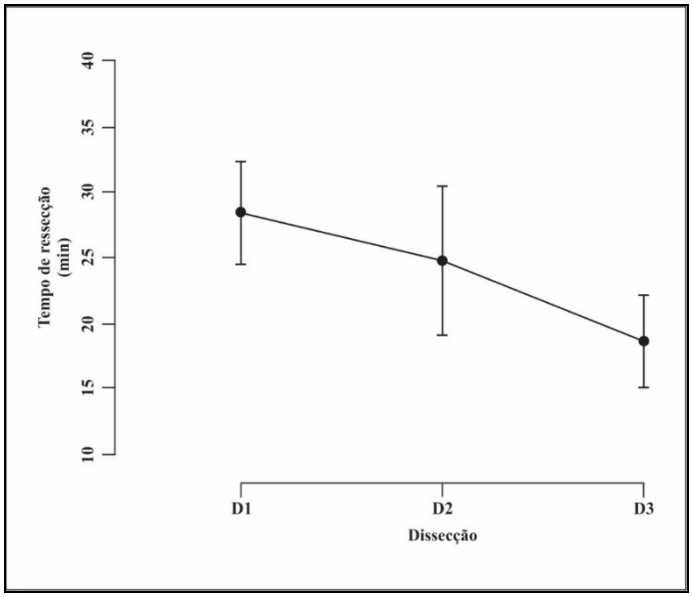
Tabela 4 - Valor das variáveis analisadas ao longo das três dissecções (D1, D2 e D3)

	D1 (n=25)	D2 (n=25)	D3 (n=25)	P
Tempo (min)*	28,44 ± 9,73	24,76 ± 14,24	18,72 ± 8,81	< 0,001
Volume injetado (mL)*	25,24 ± 13,17	21,16 ± 13,36	23,72 ± 15,34	P = 0,241
Tamanho (mm)*	22,68 ± 6,89	22,6 ± 7,33	26,64 ± 6,9	P = 0,017
Sangramento (%)**	8(32%) (17,18-51,78)	5(20%) (8,56 - 39,71)	4(16%) (5,95 - 35,43)	P = 0,39
Perfuração (%)**	0(0%)	0(0%)	3(12%) (3,49 - 30,99)	P = 0,07
Peça fragmentada (%)**	1(4%) (0 - 21,43)	1(4%) (0 - 21,43)	2(8%) (1,24 - 26,34)	P = 0,77
Percentagem submucosa ressecada (%)*	53,5 ± 23,76	61,8 ± 26,47	69,82 ± 27,86	P = 0,073
Ressecção superficial (%)**	7(28%) (14,2 - 47,87)	3(12%) (3,49-30,99)	3(12%) (3,49 - 30,99)	P = 0,039
Insegurança (%)**	25(100%) (83,88 - 100)	15(60%) (40,7-76,55)	8(32%) (17,18 - 51,78)	< 0,001
Dificuldade leve**	4(16%) (5,95 - 35,43)	8(32%) (17,18-51,78)	10(40%) (23,45 - 59,3)	P = 0,07
Dificuldade moderada**	16(64%) (44,41 - 79,73)	13(52%) (33,54 - 69,91)	14(56%) (37,07 - 73,27)	P = 0,53
Dificuldade intensa**	5(20%) (8,56 - 39,71)	4(16%) (5,95 - 35,43)	1(4%) (0 - 21,43)	P = 0,15

* Valores expressos em Média ± Desvio-Padrão (D.P.).
** Valores com Intervalo de confiança 95% (IC 95%).

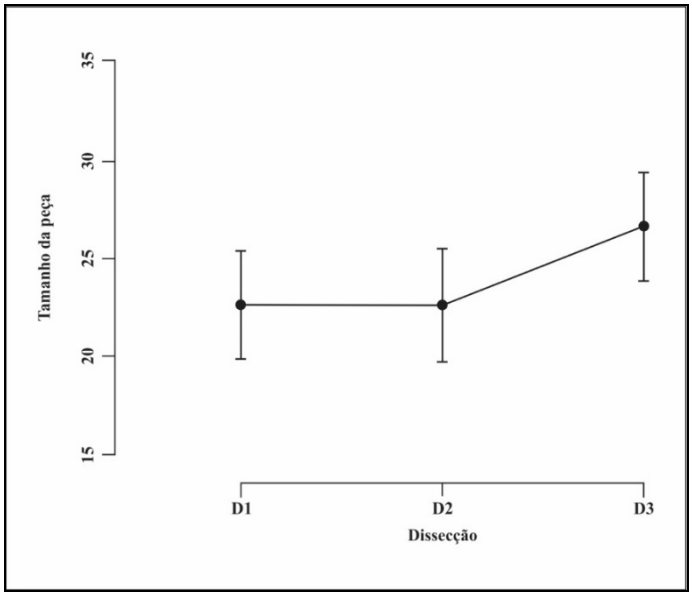
O tempo de ressecção variou em D1, D2 e D3 com os seguintes intervalos, respectivamente, 28,44 ± 9,73, 24,76 ± 14,24 e 18,72 ± 8,81 minutos, demonstrando uma tendência na diminuição do tempo de ressecção (P < 0,001) (Tabela 4 e Gráfico 1).

Gráfico 1 - Tempo de ressecção da primeira (D1) até a terceira (D3) dissecção (minutos)



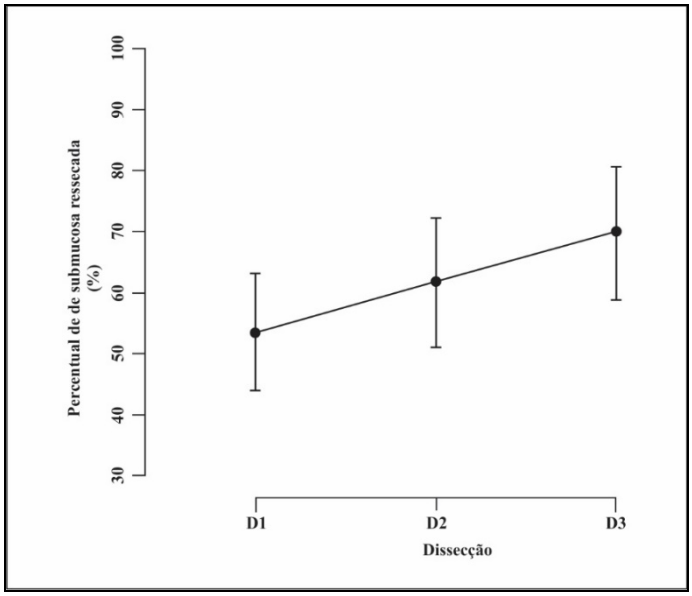
Em relação ao tamanho das ressecções, houve aumento do diâmetro em D3 (p = 0,017) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Tamanho das ressecções ao longo das dissecções (mm)



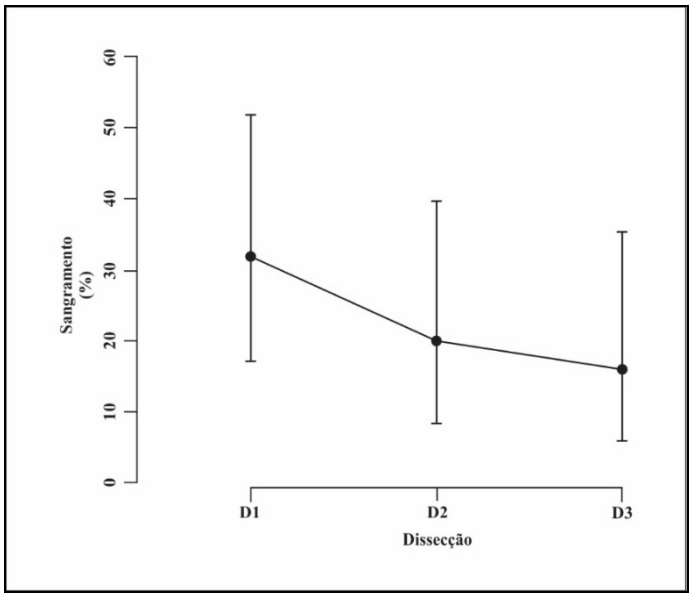
Considerando as demais variáveis analisadas, observou-se que ao longo das ressecções ocorreu uma diminuição no número de casos de ressecções superficiais (p = 0,039). Com isso, verificou-se um aumento na PSUB ao longo das três ressecções (p = 0,073) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Profundidade de submucosa ressecada ao longo das três dissecções (D1, D2 e D3)



A percentagem de sangramento foi diminuindo progressivamente ao longo das três dissecções, sem significância estatística (P=0,39) (Gráfico 4). Entretanto realizando-se uma análise comparativa isolada entre D1 e D3(Anexo J) revelou-se que na terceira dissecção houve menor percentual de sangramento (D3 < D1; P = 0,047), as ressecções foram mais profundas (D3 > D1; P = 0,025) e com menor tempo de ressecção (D3 < D1; P < 0,001).

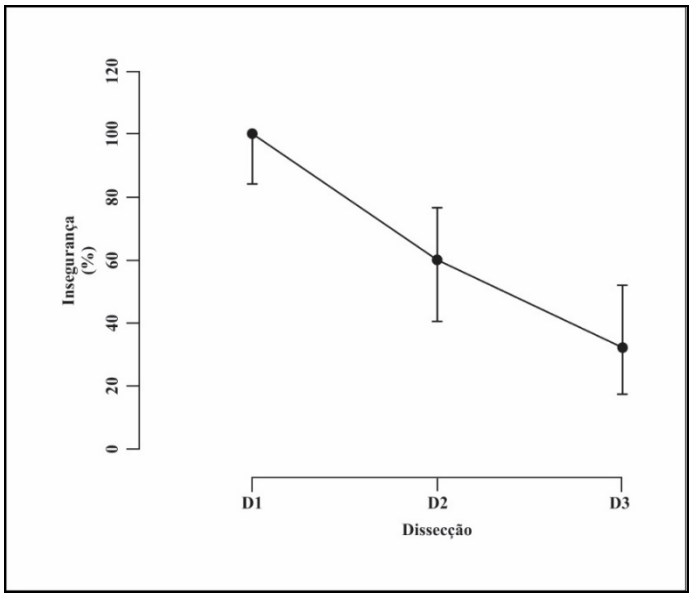
Gráfico 4 - Percentual de sangramento ao longo das três dissecções



4.1.2 Questionário insegurança e dificuldade

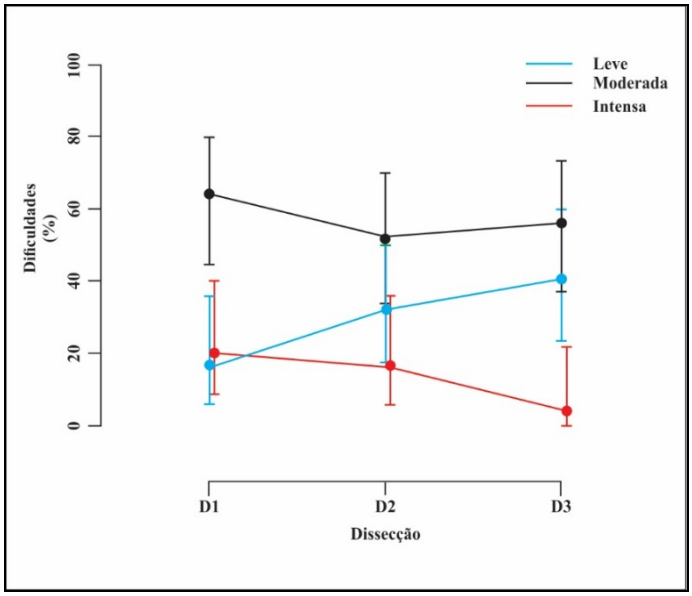
As informações coletadas pelo questionário aplicado aos participantes ao término de cada procedimento revelaram que, após a primeira dissecção (D1), todos os participantes se diziam inseguros. Entretanto, o percentual de insegurança caiu para 32% ($P < 0,001$) ao fim da ressecção D3 (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Percentual de insegurança ao longo das dissecções



Quanto à avaliação de dificuldade durante o procedimento (Gráfico 6) houve uma diminuição do número de participantes com dificuldade intensa (p = 0,15) ao longo da evolução das ressecções, sendo esta uma tendência inversamente proporcional à dificuldade leve (p = 0,07) (Tabela 4).

Gráfico 6 - Nível de dificuldade ao longo das dissecções



4.2 Fatores Influenciadores nas Complicações Inerentes ao Procedimento

A ocorrência de sangramento e/ou perfuração foi considerada complicação inerente ao procedimento de ressecção endoscópica. Para a análise dos fatores relacionados à ocorrência dessas complicações utilizou-se do teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e do teste de Fisher para variáveis qualitativas.

4.2.1 Sangramento

Ocorreram 17 casos de sangramentos (22,67%) entre as 75 ressecções realizadas. Foram realizadas análises de associação das variáveis de interesse com a presença ou não de sangramento (Tabela 5).

Tabela 5- Associação das variáveis com sangramento

	Sangramento (n = 17)	Sem sangramento (n = 58)	p
Tempo de ressecção (min)	25,7 ± 10,82	23,47 ± 12,04	0,339
Volume injetado (mL)	22,29 ± 13,08	23,69 ± 14,18	0,704
Peça fragmentada (%)	0	6,9	1
Peça não fragmentada (%)	100	93,1	1

* Valores expressos em Média ± Desvio-Padrão (D.P.).

Observou-se que fatores como o tempo de ressecção (p=0,339), volume de solução injetada para elevação da lesão (p=0,704) ou a fragmentação da peça durante a ressecção (p=1), não influenciaram no risco de ocorrência de episódios de sangramento intraoperatório (Tabela 5).

4.2.2 Perfuração

Dentre as 75 ressecções houve três casos de perfuração (4%). Esses três casos ocorreram na terceira dissecção (D3), não havendo nenhuma significância na associação das variáveis analisadas como o tempo de ressecção (p=0,344), volume injetado (p=0,223) e fragmentação da peça (p=0,154) com o risco de perfuração durante o procedimento (Tabela 6).

Tabela 6- Associação das variáveis com perfuração

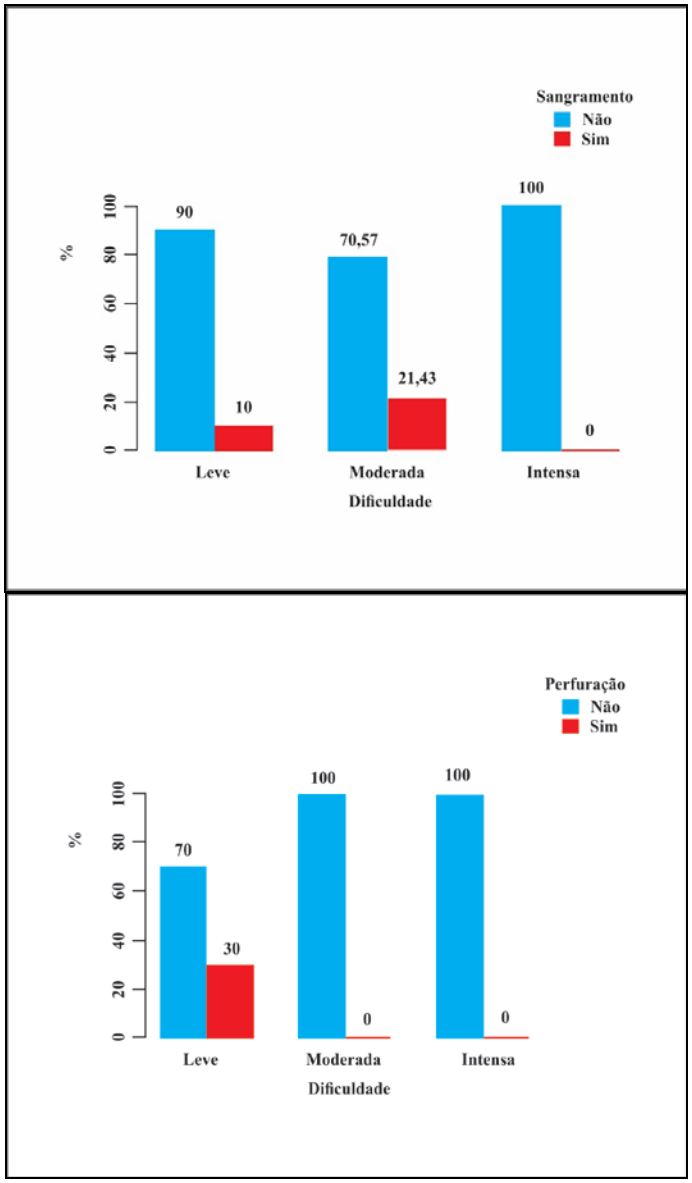
	Perfuração (n = 3)	Sem perfuração (n = 72)	p
Tempo de ressecção (min)	13,33 ± 2,89	24,25 ± 11,9	0,344
Volume injetado (mL)	15 ± 2,65	23,72 ± 14,08	0,223
Peça fragmentada (%)	33,33	4,17	,0154
Peça não fragmentada (%)	66,67	95,83	0,154

* Valores expressos em Média ± Desvio-Padrão (D.P.).

4.2.3 Questionário *versus* complicações

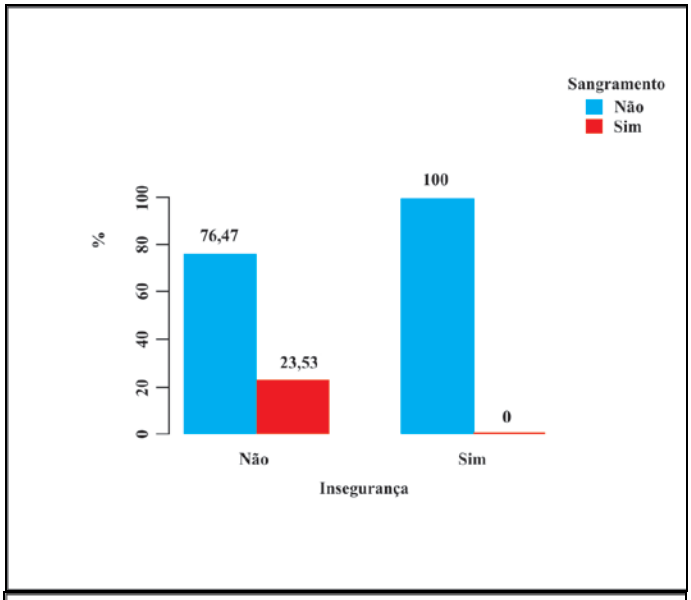
Os dados obtidos por meio do questionário, aplicado após a última ressecção, demonstraram que o grupo de participantes que responderam “grau de dificuldade intensa” não teve nenhuma complicação, ao contrário dos que responderam como “dificuldade leve ou moderada” (Gráfico 7).

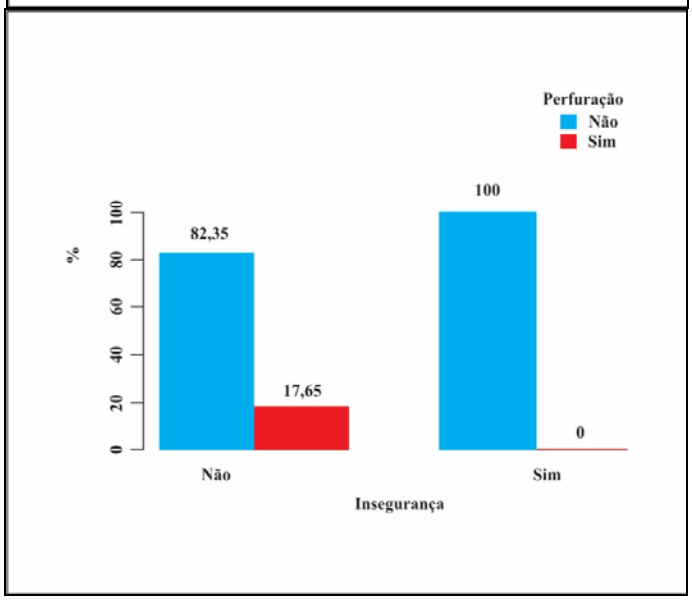
Gráfico 7 - Associação entre o grau de dificuldade com sangramento (p = 0,676) e perfuração (p = 0,111)



Em relação à associação entre a percepção de insegurança e as complicações, observou-se que os integrantes do grupo que afirmaram ao fim do treinamento estarem confiantes em realizar o procedimento em humanos foram os que mais tiveram casos de sangramento (23,53%) e perfuração (17,65%) (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Associação entre a insegurança em realizar o procedimento em humanos com complicações durante o procedimento, tais como sangramento (p = 0,269) e perfuração (p = 0,527)





4.3 Análise Histológica da Submucosa

A área de camada submucosa das peças ressecada por endoscopia foi quantificada em porcentagem utilizando como parâmetro as peças controle que contêm todas as camadas da parede gástrica ressecadas por cirurgia. Dessa forma, dentre as 75 peças ressecadas por endoscopia com as camadas submucosa e mucosa intactas há 17 peças controle com todas as camadas da parede gástrica íntegras.

Através da análise histológica da submucosa foi possível quantificar a profundidade da submucosa ressecada e associa-la ao risco de sangramento.

As ressecções superficiais, consideradas aquelas restritas à camada SM1, ocorreram em 5,17% das peças no grupo sem sangramento e em 58,82% das peças no grupo com sangramento (Tabela 7). Mostrando que a probabilidade de ocorrer sangramento aumenta nas ressecções superficiais (P < 0,001).

Tabela 7 - Associação da profundidade de submucosa gástrica ressecada com sangramento

	Sangramento (n = 17)	Sem sangramento (n = 58)	p
Com ressecção superficial (%)	58,82	5,17	< 0,001
Sem ressecção superficial (%)	41,18	94,83	< 0,001
Percentagem submucosa ressecada (%)	37,97 ± 21,13	68,66 ± 23,99	< 0,001

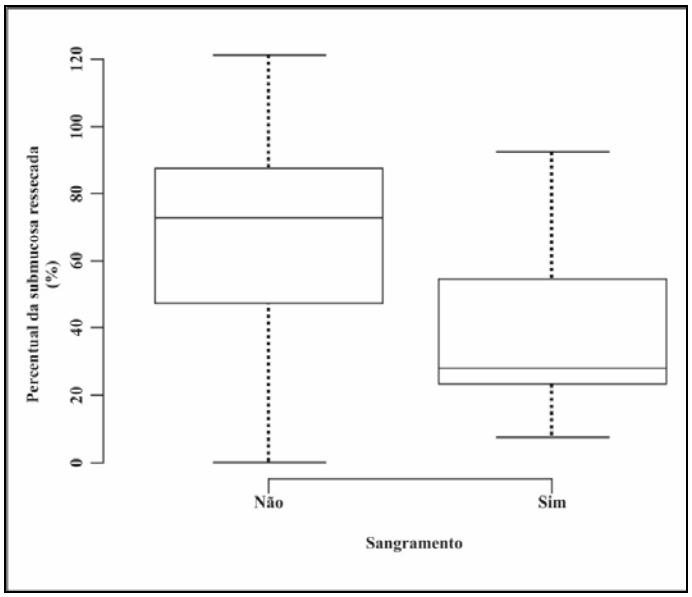
* Valores expressos em Média ± Desvio-Padrão (D.P.).

4.3.1 Profundidade de submucosa ressecada (PSUB) *versus* sangramento

A análise de associação entre a PSUB e a ocorrência de sangramento revelou que o grupo com sangramento ressecou 37,97 ± 21,13% da camada submucosa. Já no grupo sem sangramento, a profundidade de ressecção da submucosa foi de 68,66 ± 23,99% (Tabela 7).

Na distribuição da amostra entre os grupos (*boxplot*), observou-se que os valores da mediana no percentual de submucosa ressecada foram notoriamente distintos, sendo 27,95% no grupo com sangramento e 73,11% no grupo sem sangramento (Gráfico 9). Podemos afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre a PSUBM e a ocorrência de sangramento durante o procedimento (p < 0,001).

Gráfico 9 - Associação entre a profundidade de submucosa ressecada (PSUB) com sangramento (P < 0,001)

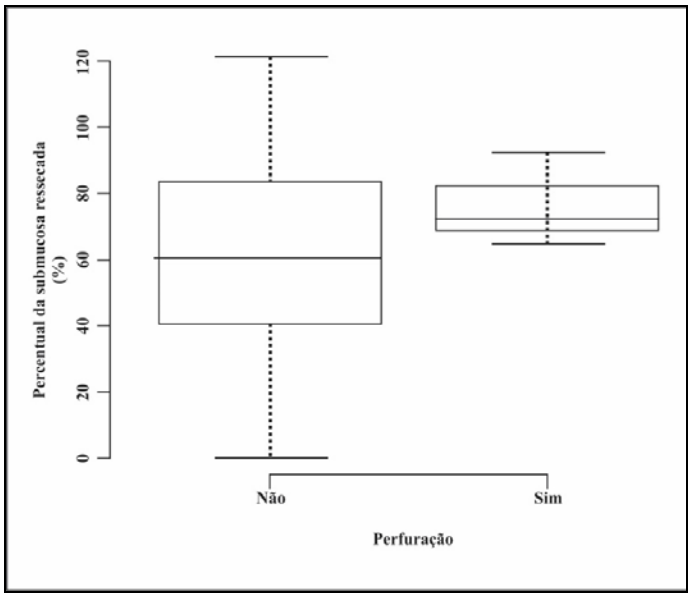


4.3.2 Profundidade de submucosa ressecada (PSUB) *versus* perfuração

Ao longo das três ressecções realizadas houve uma tendência no aprofundamento das dissecções submucosas (Gráfico 3), e coincidentemente os casos de perfuração foram ocasionados apenas na terceira dissecção (D3), mas sem nenhuma significância estatística (p=0,07). Mesmo na análise comparativa entre os grupos com perfuração e sem perfuração não houve uma diferença estatisticamente significativa associado a PSUB. Sendo o valor da mediana da profundidade ressecada da

submucosa de 60,55% no grupo sem perfuração e de 72,52% no grupo com perfuração (Gráfico 10).

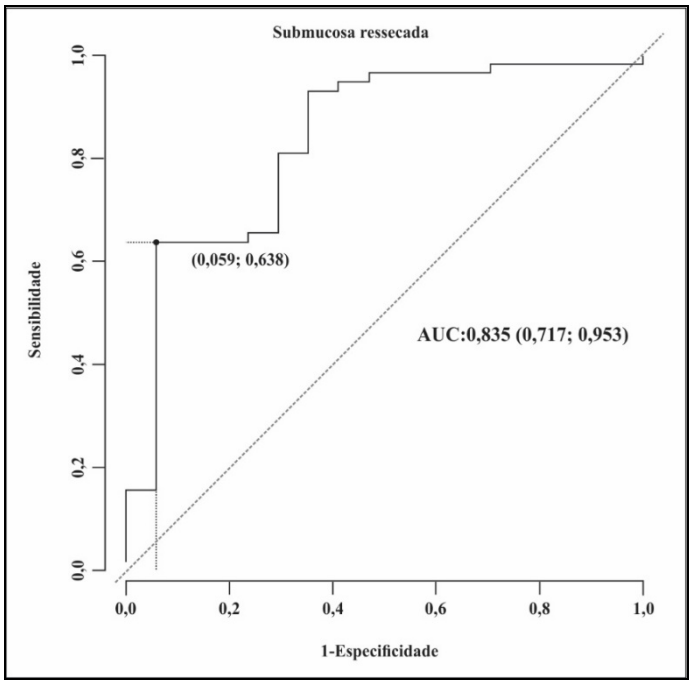
Gráfico 10 - Associação entre a profundidade de ressecção da submucosa (PSUB) com a perfuração (P = 0,324)



4.3.3 Análise de curva ROC

A partir dos valores percentuais da submucosa ressecada foi realizada uma análise de curva ROC para determinar a profundidade ideal de submucosa necessária para reduzir o risco de sangramento. De acordo com essa análise, foi possível determinar um ponto de corte ideal para uma ressecção sem sangramento por intermédio da distância com a curva ROC e pelo Critério de Youden (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Valor de corte da profundidade de submucosa ressecada com a menor probabilidade de sangramento através da análise de curva ROC. O eixo das ordenadas representa a sensibilidade e o das abscissas, a especificidade. O valor de corte estimado foi de 61% (especificidade de 94%; sensibilidade de 64%)



O valor de corte na associação da porcentagem de submucosa ressecada com o sangramento foi de 61% (sensibilidade, 64%; especificidade, 94%). Dessa forma, quando a percentagem de submucosa ressecada é maior do que 61% existe uma forte probabilidade de não ocorrer sangramento durante o procedimento (VPP = 0,97, IC95%: 0,85-0,99). Consequentemente, o risco de sangramento é maior quando a ressecção da submucosa for menor que 61% (VPN = 0,43, IC95%: 0,3-0,97).

5 DISCUSSÃO

A técnica de dissecção endoscópica da submucosa, conhecida como ESD, foi desenvolvida no Japão na década de 1990[35]. Essa técnica rapidamente revolucionou o tratamento do câncer precoce ao possibilitar a ressecção de lesões maiores de 2 cm, com excelente controle oncológico. Em estudo de metanálise e revisão sistemática comparando a técnica de ESD com a EMR foram utilizados 12 estudos, nos quais três eram estudos de coorte prospectivo e nove estudos de coorte retrospectivos. Eles mostram a superioridade na técnica de ESD em termos de ressecções curativas (O.R. = 3,28; I.C. 95%: 1,95 - 5,54) e ressecções em bloco (O.R. = 8,43; I.C. 95%: 5,20 - 13,67), permitindo assim uma avaliação histológica acurada com baixa taxa de recorrência local (O.R. = 0,13; I.C. 95%: 0,04 - 0,41), entretanto, efeitos adversos foram mais frequentes na técnica de ESD, como o sangramento intraprocedimento (RR = 2,16; I.C95%: 1,14 - 4,09) e a perfuração (RR = 3,58; I.C95%: 1,95 - 6,55)[70].

No entanto, as lesões neoplásicas superficiais ainda são majoritariamente ressecadas por EMR ou por cirurgia laparoscópica. Isso se deve principalmente à complexidade do procedimento, além de outros fatores como maior tempo para realização do procedimento, disponibilidade dos acessórios próprios para ESD e risco de complicações[60].

Além disso, devido à complexidade inerente ao procedimento, é necessário atingir uma curva de aprendizagem mínima para a execução das ressecções com segurança e dentro dos padrões oncológicos preconizados[42,61]. Era esperado que os

programas de aprendizado mais bem elaborados viessem do Japão, onde o algoritmo de treinamento é dividido em dois estágios principais: preparação teórica e treinamento prático[61-63]. A preparação teórica consiste no acúmulo de conhecimento básico, observação da realização do procedimento por endoscopistas experientes na técnica e auxílio na realização do procedimento.

Nesse país, o conhecimento prático, em grande parte das vezes, não envolve a utilização prévia de simuladores. O procedimento é realizado em humanos por endoscopistas em fase de aprendizagem, sob supervisão direta do especialista[62]. Dessa forma, atualmente, no Japão, o típico aprendiz da técnica de ESD é o médico residente em endoscopia. Porém, nos países ocidentais os aprendizes ou interessados na técnica são majoritariamente médicos endoscopistas maduros e experientes em outros procedimentos terapêuticos.

Infelizmente, a extensa experiência japonesa em ESD não pôde ser replicada em outros países do Ocidente, principalmente devido à baixa incidência e detecção do câncer gástrico precoce nesses países, o que dificulta a oportunidade de aprendizado da técnica. Diante disso, a utilização de simuladores nos países ocidentais se mostra uma opção interessante no treinamento desses médicos. O uso de simuladores é um recurso bastante valioso, desenvolvendo a habilidade cognitiva necessária e abreviando o tempo para atingir a curva de aprendizagem ideal[44,59,61,71].

Existem três tipos de simuladores comumente utilizados: os modelos inanimados ou estáticos, os modelos animais vivos e os simuladores virtuais por computador. Os modelos estáticos foram desenvolvidos no início da década de 1970, quando a endoscopia digestiva alta e a colonoscopia começaram a se tornar uma importante modalidade médica. Esses modelos eram confeccionados com material

sintético simulando o estômago e o cólon, possibilitando o treinamento das manobras realizadas durante o exame[72].

Em 1995, Lucero *et al.*[73] descreveram o uso dos modelos estáticos em cursos práticos de 28 horas. Esses autores apresentaram uma casuística de 422 participantes em 22 cursos realizados e demonstraram que 95% dos participantes apresentaram um nível aceitável de aprendizagem nas manobras básicas em endoscopia no final do curso[73]. Infelizmente, a utilização rotineira desses modelos é limitada em razão de sua baixa capacidade de simular as condições reais do procedimento em humanos.

Um passo adiante foi a utilização de tecidos e órgãos de animais *ex vivos* para treinamento de técnicas endoscópicas. Esses modelos foram descritos inicialmente por Hochberger e Neumann[74], em 1996, que utilizaram órgãos de suínos obtidos em açougue e fixados em uma plataforma de plástico ou dentro de um manequim, conferindo uma proximidade maior com a realidade.

Ao longo dos anos outros modelos de simuladores com animais *ex vivos* foram se desenvolvendo, e esse desenvolvimento possibilitou o treinamento de profissionais em outras técnicas endoscópicas como a CPRE, entre outros procedimentos terapêuticos[75]. Dentre as vantagens desses modelos inanimados citamos o seu baixo custo, o fácil transporte e a possibilidade de treinar repetidas vezes o mesmo procedimento[76]. Entretanto, esse modelo requer o preparo especial do órgão para que o tecido esteja em condições ideais, sendo necessário um treinamento específico para tal[77].

O uso de simuladores virtuais por computador, ainda em desenvolvimento, é uma forma nova de treinamento que permite uma experiência mais realista no manuseio do endoscópio. As simulações virtuais expõem o aluno a situações próximas da realidade para o diagnóstico e tratamento de lesões, além da

possibilidade de gravar os seus procedimentos enviando os dados de seu desempenho, o que permite ao instrutor acompanhar o progresso do estudante[72]. Entretanto, devido ao alto custo de manutenção, esses simuladores ainda são pouco acessíveis nos principais centros de ensino e geralmente são utilizados para o ensino básico em endoscopia, colonoscopia e CPRE. No momento, os simuladores virtuais têm mais a oferecer no aprendizado básico para iniciantes através de treinos de coordenação motora, manejo endoscópico e reconhecimento de lesões simuladas[72].

Dessa forma, os modelos de simuladores disponíveis apresentam suas vantagens e desvantagens. Diante da opção pela utilização de um modelo de simulador, seja ele inanimado ou vivo, é importante que se escolha o modelo de treinamento ideal de acordo com o procedimento que se deseja ensinar. Para as simulações em procedimentos endoscópicos complexos como a ESD, é necessário optar por um simulador capaz de reproduzir uma sensação tátil fidedigna comparável a um procedimento real, além de oferecer a oportunidade de tratar potenciais complicações inerentes ao procedimento tais como perfuração e sangramento, algo que não ocorre em modelos *ex-vivos*[61].

Gonzalez *et al.* [78], em estudo prospectivo, mostraram a eficácia e a segurança do aprendizado da técnica em três fases. A primeira fase em órgãos inanimados (*ex vivo*), a segunda em animais vivos e a terceira em humanos. O total de 28 dissecções em órgãos inanimados (*ex vivo*), dois em modelos suínos vivos e cinco em humanos, mostrou que o tempo de dissecção em órgãos inanimados foi significativamente menor após 15 dissecções ($p = 0,028$), porém mais demorado no modelo suíno vivo e em humanos. O que leva a crer que essa diferença no tempo de ressecção entre os diferentes modelos se deve à veracidade da simulação que se vê nos modelos suínos vivos, considerando que o peristaltismo e a ocorrência de sangramento são os mesmos que em humanos.

Nesse cenário, dentre os modelos de experimentação animal, o modelo suíno vivo é aquele que mais bem simula o estômago humano devido à semelhança anatômica, principalmente no que se refere às camadas que constituem a parede gástrica e sua vascularização, a presença de secreções gástricas, o movimento peristáltico e a possibilidade de causar um sangramento real[79].

Em nosso serviço, o uso de animais de experimentação (*in vivo*) é rotineiramente empregado no treinamento e desenvolvimento de novas técnicas em endoscopia; tendo culminado na descrição de técnicas como a piloromiotomia[80] e o aprimoramento de outras, tais como a diverticulotomia endoscópica com bisturi harmônico Ultracision[81].

A principal desvantagem da utilização de modelo animais vivos é a disponibilidade logística para a manutenção dos animais, o alto custo e as considerações éticas[72].

Atualmente, em países com pouca experiência na técnica de ESD, é quase um consenso o uso de simuladores como um dos pontos iniciais de treinamento[41,82,83].

É claro que o treinamento em simuladores é só uma das fases do longo processo de aprendizado. Por isso, têm sido propostos diferentes algoritmos de treinamento, os quais procuram integrar o acúmulo de conhecimento teórico (diagnóstico, indicações, complicações e acessórios), treinamento sob supervisão de especialistas e visitas em centros especializados no Japão[60]. Entretanto, viagens regulares para o Japão no intuito de aprender a técnica não são viáveis para todos em razão do alto custo. Diante disso, iniciativas como a do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP, na organização de cursos de treinamento em ESD no Brasil sob supervisão de especialistas convidados do Japão, tornam-se alternativas viáveis.

A metodologia preconizada para esses cursos se baseia nos modelos de cursos de imersão de curta duração (48 horas), aos moldes dos cursos de *Advanced Trauma Life Support* (ATLS) e *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS). A formatação adotada nesses cursos inclui aulas teóricas, demonstrações ao vivo da técnica e treinamento cognitivo por repetição com simuladores. Esses modelos de curso foram instituídos na década de 1970 e obtiveram grande sucesso, sendo disseminados em diversos países[84,85]. Apesar disso, poucos estudos foram realizados sobre o impacto em longo prazo depois da implementação do programa.

Em revisão sistemática sobre o impacto dos cursos de ATLS[86], evidenciou-se um aprimoramento significante no manejo de politraumatizados e na organização das prioridades no primeiro atendimento em hospitais de emergência. Entretanto, houve resultados conflitantes em relação à redução da mortalidade em pacientes politraumatizados, variando principalmente entre regiões geográficas, o que pode indicar que fatores que afetam a mortalidade não estejam relacionados somente ao treinamento com ATLS, mas sim a outras variáveis como as condições de atendimento pré-hospitalares entre outros fatores externos.

Utilizando-se o banco de dados da Cochrane, um estudo de revisão sistemática para analisar a eficácia dos programas de ATLS, tendo como desfecho a redução da mortalidade e a morbidade no trauma, concluiu que não havia evidências suficientes para apoiar a premissa de que a implementação do curso tenha reduzido a mortalidade. Entende-se por falta de evidências a ausência de estudos clínicos prospectivos controlados e randomizados sobre o assunto[87].

Em um dos poucos estudos que avaliaram os resultados antes e depois do curso, Camp *et al*.[88], em estudo retrospectivo realizado em um hospital rural nos EUA, determinaram o impacto dos cursos de ACLS em seu hospital, analisando um

período anterior à implementação do programa (1980-1987) e posterior à implementação (1988-1990). Esses autores demonstraram um aumento significativo nas tentativas de ressuscitações cardiorrespiratórias após a implementação do programa, de 8,4 tentativas/ano para 59,7 tentativas/ano, além do aumento da taxa de sucesso nas ressuscitações.

A ausência de evidências na literatura sobre a influência na mortalidade não exclui a importância consagrada desses cursos no atendimento a emergências cardiológicas ou no trauma.

E, apesar de o impacto do método de ensino em longo prazo ser de difícil mensuração, é possível avaliar a evolução cognitiva do aluno durante cada procedimento realizado através de indicadores de proficiência comumente utilizados na literatura como: tempo de ressecção, ressecção em bloco e segurança (baixa incidência de complicações)[41-49, 59-63]. A primeira fase deste estudo, através da análise de tendência desses indicadores, mostra que da primeira até a terceira dissecção houve um tempo de ressecção mais rápido ao longo do aprendizado ($p < 0,001$) e um menor número de casos de sangramento, quando comparamos a primeira com a terceira dissecção ($p = 0,047$), o que não é diferente do que é relatado na literatura atual[44-47]. Além disso, houve uma melhora na percepção de segurança ou autoconfiança entre os participantes ($p < 0,001$). Ao longo das dissecções realizadas, a análise histológica das peças revelou uma diminuição no número de ressecções superficiais ($p = 0,039$) e um aumento na porcentagem de submucosa ressecada ($p = 0,073$), demonstrando uma tendência no aprofundamento das ressecções.

O fato é que é necessário um número maior de ressecções para a análise de uma curva de aprendizagem ideal. Em estudo prospectivo utilizando animais *ex vivos*, Kato *et al.*[47] demonstraram que o tempo de ressecção e o número de

perfurações durante os 30 primeiros procedimentos eram maiores do que nos 30 últimos ($p < 0,05$), entretanto, é precipitado considerar o número de procedimentos realizados como o único fator causal na diminuição das complicações.

No presente estudo, apesar da baixa significância estatística, houve três casos de perfuração e um número maior de peças fragmentadas (Tabela 4) durante a terceira dissecção, curiosamente no momento em que os participantes se sentiam menos inseguros e com menor grau de dificuldade. Demonstrando que a percepção de insegurança e dificuldade tem pouca significância com o risco de sangramento ($p = 0,269$), perfuração ($p = 0,527$) e peças fragmentadas em D3 ($p = 1$). Isso ocorre porque o endoscopista, ao se sentir excessivamente confiante, negligencia etapas de segurança necessárias ao procedimento e isso se acentua em nosso estudo devido à participação exclusiva de endoscopistas experientes (com mais de cinco anos), o que difere de outros estudos em que os participantes eram residentes sem experiência em técnicas endoscópicas avançadas.

E apesar do número de procedimentos por aluno ter sido menor do que é preconizado, foi possível perceber melhora progressiva no tempo de ressecção ($p < 0,001$), diminuição dos casos de sangramento ($P = 0,047$) e menor nível de insegurança ($p < 0,001$). Isso nos leva a supor que na terceira dissecção já exista uma tendência de melhora na habilidade cognitiva do aluno.

Não obstante, é provável que os casos de perfuração ou sangramento aumentem proporcionalmente ao número de casos, sejam 30 ou 40 casos, até que se atinja um platô de aprendizagem em que a partir desse ponto, o número de complicações diminua. Entretanto, o objetivo deste estudo não é determinar um ponto da curva de aprendizagem necessária para poder realizar o procedimento em humanos, e sim demonstrar que esse método de ensino de curta duração realizado

com endoscopistas experientes obtém o mesmo resultado descrito na literatura com métodos de longa duração realizados com endoscopistas novatos.

Mesmo que cada participante tenha conseguido realizar somente três procedimentos, foram repetições suficientes para que se aprendessem os princípios básicos da técnica, sendo a experiência do endoscopista em procedimentos terapêuticos um fator determinante para isso.

Em estudo de série de casos Berr *et al*.[89] demonstraram que um endoscopista com experiência prévia em procedimentos intervencionista, depois de um período de aprendizado teórico no Japão, conseguiu em seu país realizar 50 ressecções endoscópicas por ESD sem a orientação de um *expert*, com índice de perfuração de 14% e sangramento de 4%[89], que não seriam taxas de complicações discrepantes levando em conta que em estudos de séries de casos no Japão os índices de complicações em ESD gástrico como sangramento e perfuração estão, respectivamente, entre 3% e 7% e 1% e 12%[90,91].

O que também foi demonstrado em outro estudo prospectivo[92], em que um único endoscopista com experiência prévia em procedimentos terapêuticos, depois de aprendizado teórico-prático de duas semanas no Japão, realizou 30 ressecções por ESD em 30 pacientes com lesões em cólon sem supervisão de um especialista. As ressecções completas em bloco foram atingidas em 80% dos casos, com melhora do tempo de dissecção a partir da vigésima ressecção ($p = 0,031$). Entre as 30 ressecções houve dois casos de perfuração (8%), sendo necessária intervenção cirúrgica em uma delas.

Embora possa parecer controverso, países de dimensões continentais com dificuldades de disseminação do conhecimento, como o Brasil, poderiam se beneficiar dessa metodologia de ensino sem a orientação tutorial presente.

Um dos pilares do bom aprendizado da técnica é evitar a ocorrência de complicações, identificando os principais fatores de risco passíveis de serem evitados durante o procedimento. Em estudo prospectivo realizado por Yamamoto *et al.*[62], avaliaram-se as principais dificuldades enfrentadas por médicos residentes durante a realização de cada etapa do procedimento (marcação da lesão, incisão circunferente da mucosa e dissecção da submucosa). O que se demonstrou foi que a dissecção da submucosa era a etapa mais difícil, principalmente devido à hemorragia incontrolável, e, apesar de a causa principal ter sido a inexperiência dos alunos participantes, existem outros fatores de risco inerentes à lesão e ao paciente (comorbidades).

Acreditamos que um fator importante pouco mencionado seja a dissecção do plano submucoso ideal. No entanto, a avaliação da profundidade de ressecção nunca foi medida como forma de indicador de qualidade do procedimento. A importância desse detalhe se deve a dois princípios: a) segundo a Associação Japonesa de Câncer Gástrico[20], um dos critérios de curabilidade é quando o tumor não ultrapassa a primeira camada da submucosa ou até 500 micras a partir da muscular da mucosa (SM1), o que significa que quando a ressecção endoscópica é indicada, o endoscopista deve aprofundar o suficiente para englobar essa pequena porção da submucosa; b) a vasculatura gástrica responsável pelo sangramento durante o procedimento de ESD envolve os vasos de maior calibre, provenientes da camada muscular, e de suas ramificações menores localizadas no meio da camada submucosa, o que leva a crer que a melhor forma de prevenir o sangramento intraoperatório seria identificar o vaso e realizar uma coagulação prévia antes de cortá-lo[50], porém, a identificação desses vasos é dificultada de acordo com a profundidade ou plano de submucosa em que o operador estiver dissecando.

No presente estudo destacamos de uma forma inédita, a possibilidade de a profundidade de ressecção ser mensurada nos treinamentos em ESD em modelos suínos vivos, e, por conseguinte, utilizar essa avaliação como forma de o aluno aprender o processo no que tange principalmente à associação da profundidade de ressecção submucosa com os riscos de complicações inerentes ao procedimento.

Segundo Toyonaga *et al*[93], o plano de dissecção ideal seria aquele mais próximo da camada muscular pela presença de vasos em menor quantidade e de maior calibre, o que torna a sua identificação mais fácil, diminuindo assim o risco de sangramento (Figura 14).

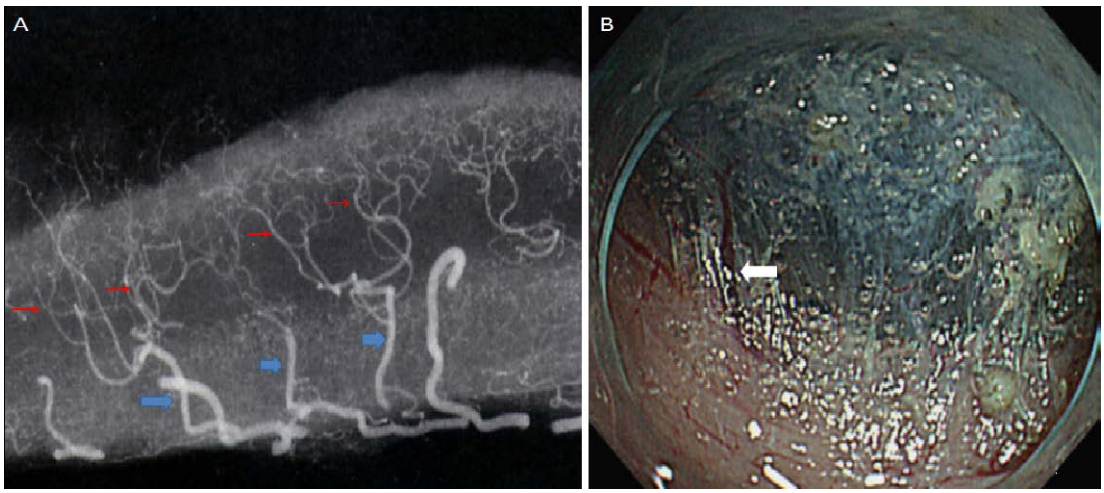


Figura 14 - Vasculatura da camada submucosa gástrica. A - Fotomicrografia contrastada dos vasos submucosos da camada mais profunda da submucosa (seta azul) e suas ramificações (seta vermelha). B - Foto durante a técnica de ESD que permite visibilizar o vaso de maior calibre (seta branca), próximo à camada muscular [Fonte: Toyonaga *et al.*[93]]

No entanto, não há dados ou estudos clínicos comprobatórios sobre essa teoria, que seria de difícil realização, principalmente devido à variabilidade clínica entre pacientes, presença de outros fatores de risco[40,94-96] (hipertensão arterial sistêmica, coagulopatias, cirrose, uso de anticoagulantes, *diabetes mellitus*) e fatores inerentes à lesão [40,95-97] (tamanho, localização, invasão submucosa, recidiva). Com o uso de animais

de experimentação, esses fatores de confusão deixam de ter influência. Neste estudo utilizamos modelos suínos vivos com as mesmas características (raça e peso), lesões com tamanhos (23,97 ± 7,2 mm) e localizações (corpo gástrico) similares, e endoscopistas com o mesmo nível de experiência. A profundidade de submucosa ressecada foi calculada pelo método de sobreposição e contagem de pontos[57], expressa em porcentagem do valor total da camada submucosa.

A partir de testes de associação entre as diversas variáveis analisadas com as complicações inerentes ao procedimento, notamos que o número de perfurações aumentou à medida que a profundidade de ressecção foi se aprofundando, mas não houve uma associação significante entre essas duas variáveis.

Esperava-se que o grupo com perfuração tivesse 100% da camada submucosa nas peças ressecadas por endoscopia, entretanto, observamos que no ato imediato após a perfuração é realizada a correção do defeito com aplicação de clipes metálicos e a dissecção se reinicia acima do ponto de correção, fazendo com que a quantificação da submucosa na peça ressecada seja menor. Somando-se ao fato de esse tipo de complicação ser uma ocorrência rara, seria necessária uma casuística maior para que o número de perfurações fosse significativo ao ponto de ter alguma associação causal. O que reflete na baixa significância existente na associação desses dois fatores (p=0,324).

No entanto, existe uma possível associação da PSUB com o risco de sangramento. Observamos que o número de episódios de sangramento intraoperatório diminuiu significativamente quando as ressecções endoscópicas foram realizadas em níveis mais profundos, ao contrário do que se observa nas ressecções superficiais em que os episódios de sangramento aumentaram

progressivamente (P < 0,001), justificando o fato de que a presença de maior número de microvasos ou ramificações dos vasos principais existentes na camada superficial da submucosa, é um fator determinante (Figura 14).

O que corrobora a teoria de alguns autores a respeito da importância em encontrar o plano ideal de dissecção da submucosa para melhor visualização dos vasos, diminuindo o risco de sangramento[50,93]. No entanto, não há evidências na literatura sobre a associação entre a profundidade ideal de ressecção com o sangramento, algo que foi concretizado neste estudo pela análise da curva ROC dos diversos valores de porcentagem de submucosa ressecada, sendo possível, pelo critério de Youden, estimar um ponto de corte para o risco de sangramento.

O valor do ponto de corte resultante foi de 61% (sensibilidade 64% e especificidade 94%), dado que a sensibilidade é definida como a probabilidade de o percentual de submucosa ressecada estar acima do ponto de corte quando não houve sangramento, enquanto a especificidade é dada como a probabilidade do percentual de submucosa ressecada estar abaixo do ponto de corte quando houve sangramento. O fato de o sangramento poder trazer prejuízo ao paciente torna desejável privilegiar um ponto de corte com maior especificidade para não sangrar (verdadeiros negativos).

Sendo assim, quando a porcentagem de submucosa ressecada é maior do que 61% existe uma forte probabilidade de não ocorrer sangramento durante o procedimento (VPP = 0,97; IC 95%: 0,85 - 0,99), e o risco de sangramento é maior quando a ressecção fica abaixo de 61% (VPN = 0,43; IC95%: 0,3 - 0,97).

Essa inferência estatística comprova que a avaliação da profundidade da ressecção endoscópica é um fator importante na avaliação dos treinamentos realizados em simuladores, sendo a implementação dessa variável fundamental na

prevenção de complicações na prática clínica. Mediante o exposto, este estudo propõe uma forma adequada de treinamento, baseado em conceitos oncológicos, com minimização de eventos adversos e de fácil disseminação de conhecimentos.

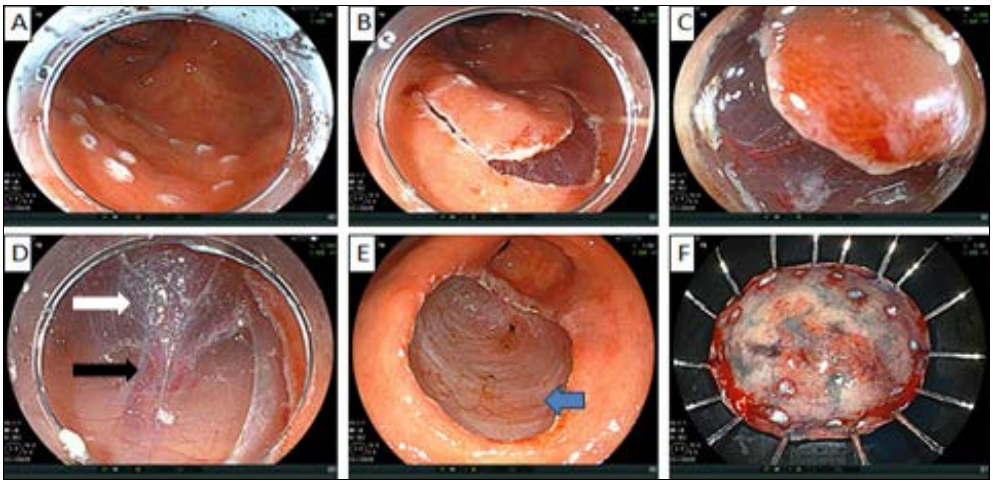
6 CONCLUSÕES

a) O modelo de treinamento de curta duração possibilitou melhora cognitiva já na terceira dissecção por meio de parâmetros como tempo de ressecção, diminuição dos casos de sangramento, menor nível de insegurança e maior percentual de submucosa ressecada.

b) Existe associação significativa entre a profundidade de ressecção da submucosa com o risco de sangramento.

7 ANEXOS

Anexo A - Ressecção endoscópica de um câncer gástrico precoce pela técnica de ESD



A - Marcação da lesão; **B, C e D -** Dissecção submucosa com a exposição da camada submucosa (seta branca) e vasos (seta preta); **E -** Leito de ressecção com exposição da camada muscular (seta azul); **F -** Aspecto final da peça ressecada

Fonte: cortesia: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP

Anexo B - Médicos residentes de Endoscopia da FMUSP treinando a técnica de ESD em modelos suínos vivos

Fonte: cortesia: Sala de Cirurgia experimental da Disciplina de Técnica Cirúrgica da FMUSP

Anexo C - Questionário antes do procedimento e TCLE

Nome do operador_____ **Data**_____

Nome do avaliador_____

Assinatura do participante_____

QUESTIONÁRIO ANTES DO PROCEDIMENTO:

1. IDADE:_____ anos
2. FORMAÇÃO: ( ) Clínico ( ) Cirurgião ( ) Outra_____
3. Tempo de formação médica: _____ anos
4. Atuação em endoscopia: _____ anos
5. Numero de endoscopias realizadas/ANO:_____
6. Numero de colonoscopias realizadas /ANO:_____
7. Numero de CPREs realizadas/ANO:_____
8. Tem experiência em ESD? ( ) Sim ( ) Não

   Se sim , número de ESDs realizados:_____
9. Conhece a técnica de ESD? ( ) Sim ( )Não
10. Conhece os instrumentos de ESD? ( ) Sim ( )Não
11. Sente-se seguro em realizar ESD sem supervisão? ( ) Sim ( ) Não
12. Aceita participar do estudo de avaliação do aprendizado? ( ) Sim ( ) Não
13. Autoriza a utilização das informações coletadas para o estudo? ( ) Sim ( ) Não

Assinatura:_____

Rubrica:_____

Anexo D - Questionário após o procedimento

DADOS DURANTE E APÓS PROCEDIMENTO

Nome do operador:_____**Data:**_____

Nome do avaliador:_____

Numero da MESA(M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7):_____

Identificação do Porco(P1- MANHÃ, P2- TARDE):_____

Sequência da dissecção(ex. primeira dissecção= D1)_____

IDENTIFICAÇÃO DA PEÇA(ex. M1P1D1)_____

QUESTIONÁRIO

1. Região gástrica ressecada :
   ( ) **Corpo Gástrico,** Parede_____
   ( ) Antro
   ( ) Fundo
   ( ) Outros_____
2. Tempo de procedimento até circundar a lesão:_____ min
3. Tempo de procedimento total: _____ min
4. Volume injetado:_____ml/ Numero de injeções_____
5. Tamanho da peça:_____mm ( )em bloco ( ) piece meal
6. Margens da marcação: _____ mm
7. Número de interferências do instrutor: _____
8. Perfuração? ( ) Sim ( ) Não
   a. Tratamento da perfuração: ( ) Clipe ( ) Outro_____
9. Sangramento. ( ) Sim ( ) Não
   a. Tratamento ( ) Sim ( ) Não
   b. Método de tratamento:_____
   c. Controle da hemorragia. ( ) Sim ( ) Não
10. Morte do animal. ( ) Sim ( ) Não
11. Sente-se seguro em realizar o procedimento sem supervisão. ( ) Sim ( ) Não
12. Grau de dificuldade do procedimento: ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Intenso

Anexo E - Aprovação do protocolo pelo comitê de ética em pesquisa

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Coordenador da CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **24.07.2013,** após atendimento a diligência encaminhada **APROVOU *ad-referendum*** o Protocolo de Pesquisa nº **160/13** intitulado: **" AVALIAÇÃO DA CURVA DE APRENDIZAGEM EM ESD: ESTUDO EXPERIMENTAL EM MODELOS SUÍNOS VIVOS" que utilizará 13 Suínos,** apresentado pelo **Departamento de Gastroenterologia.**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei No 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Eduardo Guimarães H. Moura
Pesquisador (a) Executante: Kendi Yamazaki

CEP-FMUSP, 24 de Julho de 2013.

Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo , 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fm@usp.br

Anexo F - Tabela final (sequência de dissecção, percentagem de submucosa ressecada e variáveis de interesse)

Participante	Dissecção 1										
	Local	% Submucosa ressecada	ΔT ressecção (min)	Volume de inj (mL)	Tam. peça	Fragm	Margem profunda < 33,3%	Perfuração	Sangramento	Dificuldade	Sente Inseguro
AC	corpo	22,396	20	16	15	N	S	N	S	moderada	S
AJSA	corpo	23,383	18	22	15	N	S	N	S	moderada	S
VJLC	corpo	53,052	15	16	20	N	N	N	N	moderada	S
CB	corpo	31,275	29	17	20	N	S	N	N	leve	S
CCF	corpo	42,142	29	36	21	N	N	N	N	moderada	S
CKT	corpo	38,076	36	58	18	N	N	N	N	intensa	S
EM	corpo	94,186	20	10	10	N	N	N	N	moderada	S
FE	corpo	55,414	15	17	30	N	N	N	N	intensa	S
WBF	corpo	87,36	43	23	40	N	N	N	N	leve	S
FSA	corpo	52,998	33	29	19	N	N	N	N	leve	S
FWML	corpo	45,862	30	20	20	N	N	N	N	moderada	S
GMV	corpo	54,19	34	20	30	N	N	N	S	moderada	S
GAP	corpo	26,89	33	57	30	N	S	N	S	intensa	S
GB	corpo	47,475	32	24	31	S	N	N	N	intensa	S
LGQ	corpo	54,032	33	42	28	N	N	N	N	moderada	S
LM	corpo	22,521	38	25	17	N	S	N	S	moderada	S
MO	corpo	26,387	14	18	21	N	S	N	S	moderada	S
NMF	corpo	64,868	18	14	27	N	N	N	N	moderada	S
RB	corpo	53,743	19	16	14	N	N	N	N	leve	S
RLKJ	corpo	82,591	24	16	20	N	N	N	N	moderada	S
RTS	corpo	92,653	54	28	17	N	N	N	S	intensa	S
BHF	corpo	27,951	36	49	23	N	S	N	S	moderada	S
EU	corpo	91,379	28	23	27	N	N	N	N	moderada	S
MACC	corpo	65,239	35	15	24	N	N	N	N	moderada	S
MRM	corpo	81,424	25	20	30	N	N	N	N	moderada	S
		53,49948	28,44	25,24							
			32.69								

Participante	Dissecção 2										
	Local	% Submucosa ressecada	ΔT ressecção (min)	Volume de inj (mL)	Tam. peça	Fragm	Margem profunda <33,3%	Perfuração	Sangramento	Dificuldade	Sente Inseguro
AC	GC,CP	38,174	13	7	20	N	N	N	N	leve	N
AJSA	GC,CD	43,627	23	22	20	N	N	N	N	moderada	S
VJLC	GC,CD	90,169	17	10	25	N	N	N	N	moderada	S
CB	GC,CD	21,417	17	17	31	N	S	N	S	leve	N
CCF	PA,CD	45,345	18	10	22	N	N	N	S	moderada	N
CKT	PP,CD	0	28	53	20	N	S	N	N	moderada	S
EM	PP,A	41,932	16	19	23	N	N	N	N	leve	N
FE	PP,A	35,284	17	9	18	N	N	N	N	leve	N
WBF	PP,A	44,333	24	26	14	N	N	N	N	intensa	S
FSA	PP,A	88,901	61	13	15	N	N	N	N	intensa	S
FWML	GC,A	60,09	30	34	19	N	N	N	S	moderada	S
GMV	PP,CP	78,478	14	27	40	N	N	N	N	leve	N
GAP	PA,A	98,792	43	28	42	N	N	N	N	intensa	S
GB	PA,A	83,097	19	13	25	N	N	N	N	intensa	S
LGQ	PA,A	81,507	14	39	29	N	N	N	N	moderada	N
LM	PA,A	66,755	45	21	21	N	N	N	N	moderada	N
MO	PA,CD	99,636	61	25	25	S	N	N	N	moderada	S
NMF	GC,A	51,874	13	12	20	N	N	N	N	leve	S
RB	GC,A	92,003	18	12	27	N	N	N	N	leve	S
RLKJ	GC,A	47,53	24	46	14	N	N	N	N	leve	S
RTS	GC,A	85,682	10	9	18	N	N	N	N	moderada	S
BHF	PA,CD	57,519	27	13	13	N	N	N	S	moderada	N
EU	PP,CD	84,432	37	46	22	N	N	N	N	moderada	N
MACC	GC,A	75,209	15	8	15	N	N	N	N	moderada	S
MRM	GC,A	33,24	15	10	27	N	S	N	S	moderada	S
		61,80104	24,76	21,16							
			32.69								

Participante	Dissecção 3										
	Local	% Submucosa ressecada	ΔT ressecção (min)	Volume de inj (mL)	Tam. peça	Fragm	Margem profunda <33,3%	Perfuração	Sangramento	Dificuldade	Sente Inseguro
AC	GC,CD	92,104	19	16	20	S	N	S	N	leve	N
AJSA	GC,CD	26,09	15	10	25	N	S	N	S	leve	N
VJLC	PC,CD	37,162	18	16	30	N	N	N	S	moderada	N
CB	PP,CP	61,166	11	24	26	N	N	N	N	leve	N
CCF	PP,CD	68,954	43	55	30	N	N	N	N	moderada	N
CKT	GC,CD	74,67	21	15	43	N	N	N	N	moderada	N
EM	PA,CP	61,002	22	18	15	N	N	N	S	moderada	N
FE	GC,A	72,52	14	17	14	N	N	S	N	leve	N
WBF	GC,CP	65,049	19	12	25	N	N	S	N	leve	N
FSA	GC,CD	39,358	21	17	19	N	N	N	N	intensa	S
FWML	PA,A	7,264	28	16	25	N	S	N	S	moderada	N
GMV	PP,A	73,707	14	10	29	N	N	N	N	moderada	S
GAP	PA,A	108,661	13	25	32	N	N	N	N	moderada	S
GB	PA,A	121,152	14	24	39	N	N	N	N	moderada	S
LGQ	PA,A	75	34	77	38	N	N	N	N	moderada	N
LM	PC,A	95,975	35	19	28	S	N	N	N	moderada	N
MO	PA,A	81,697	21	23	30	N	N	N	N	leve	N
NMF	GC,CD	98,489	12	25	28	N	N	N	N	leve	S
RB	GC,CP	45,991	20	30	28	N	N	N	N	leve	N
RLKJ	GC,A	97,305	20	48	29	N	N	N	N	leve	S
RTS	GC,A	86,076	7	28	20	N	N	N	N	leve	N
BHF	PA,CD	75,547	20	22	23	N	N	N	N	moderada	N
EU	PA,CD	94,172	9	16	25	N	N	N	N	moderada	N
MACC	GC,A	61,03	12	20	25	N	N	N	N	moderada	S
MRM	GC,A	25,238	6	10	20	N	S	N	N	moderada	S
		69,81516	18,72	23,72							
			19,7								

Participante	Dissecção 4										
	Local	% Submucosa ressecada	ΔT ressecção (min)	Volume de inj (mL)	Tam Peça	Fragm	Margem profunda < 33,3%	Perfuração	Sangramento	Dificuldade	Sente Inseguro
AC											
AJSA											
VJLC											
CB											
CCF											
CKT											
EM											
FE											
WBF											
FSA											
FWML											
GMV											
GAP		102,475	11	31	29	N	N	N	N	moderada	S
GB		31,623	14	48	25	N	S	N	N	moderada	S
LGQ											
LM											
MO											
NMF		98,489	11	29	25	N	N	N	N	leve	s
RB		82,591	7	34	20	N	N	N	N	leve	N
RLKJ											
RTS											
BHF		96,474	31	22	13	N	N	S	N	leve	N
EU											
MACC											
MRM											
		82,3304	14,8	32,8							

Anexo G - Perfil dos participantes (etário e profissional)

DOC	Idade	Formação	ΔT medicina	ΔT endosc	EDA/ano	Colono/ano	CPRE/ano	Exp. ESD	ESD total	Conhece téc ESD	Conhece instr ESD	Sente seguro
RB	51	clínico	10	23	1200	2400	480	não	0	sim	sim	não
CB	54	cirurgião	25	21	2800	600	50	não	0	sim	não	não
CKT	51	cirurgião	25	5	400	200	25	não	0	sim	sim	não
RTS	32	clínico	8	5	1000	500	0	não	0	sim	sim	não
LGQ	29	cirurgião	5	5	60	1000	0	não	0	sim	sim	não
MO	65	clínico	35	26	2700	480	0	não	0	sim	sim	não
FWML	54	cirurgião	30	22	3000	500	80	não	0	sim	sim	não
AJSA	55	cirurgião	30	20	400	650	0	não	0	sim	sim	não
AC	43	cirurgião	19	14	700	300	70	não	0	sim	sim	sim
VJLC	53	cirurgião	29	19	1920	720	96	não	0	sim	sim	não
FE	49	clínico	25	22	2000	0	450	não	0	sim	sim	não
WBF	45	cirurgião	23	5	300	200	0	não	0	sim	sim	sim
EM	32	clínico	9	5	1000	700	0	não	0	sim	sim	não
GB	35	cirurgião	14	5	1200	480	40	não	0	sim	sim	não
RLKJ	39	cirurgião	15	12	0	1000	0	não	0	sim	não	não
CCF	66	clínico	40	33	900	600	60	não	0	não	não	não
GAP	39	clínico	16	16	2000	1500	100	não	0	sim	sim	não
FSA	38	cirurgião	12	5	2880	700	0	não	0	sim	não	não
NMF	46	cirurgião	20	15	400	400	0	não	0	sim	sim	não
GMV	71	clínico	47	42	600	400	0	não	0	sim	sim	não
LM	57	cirurgião	34	30	2000	1000	20	não	0	sim	sim	não
BHF	65	Cirurgião	41	38	1000	0	100	não	0	sim	sim	não
MRM	48	Clínico	25	21	1920	430	0	não	0	sim	sim	não
MACC	56	Clínico	32	29	3000	250	110	não	0	sim	sim	não
EU	34	Clínico	12	5	1000	600	0	não	0	sim	sim	não
Média	48,28	14	23,24	17,72	1375,20	624,40	67,24	0	0,00	24	21	2
Mediana	49,00	cirurgião	25,00	19,00	1000,00	500,00	20,00	sim	0,00	sim	sim	sim
Mín	29,00		5,00	5,00	0,00	0,00	0,00		0,00			
Max	71,00	11	47,00	42,00	3000,00	2400,00	480,00	25	0,00	1	4	23
Moda	51,00	clínico	25,00	5,00	1000,00	600,00	0,00	não	0,00	não	não	não

Anexo H - Sequência de dissecção dos participantes

PEÇA (Identif)	M (mesa),P (porco) , Data	Operador	Sequencia dissecção	C.mucosa(mm)	C.m da Mucosa(mm)	c.submucosa(mm)	c.muscular(mm)	c.serosa(mm)
P59(controle)	controle M1 P1 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		0,913	0,121	1,067	1,682	0,109
P37	M1 P1 05/07	AJSA	1 (primeiro)	0,766	0,108	0,250		
P123	M1 P1 05/07	AJSA	2 (segundo)	1,153	0,265	0,466		
P6	M1 P1 05/07	VJLC	1 (primeiro)	1,296	0,381	0,566		
P108	M1 P1 05/07	VJLC	2 (segundo)	0,535	0,106	0,962		
P44	M1 P1 05/07	AC	1 (primeiro)	0,603	0,069	0,239		
P28	M1 P1 05/07	AC	2 (segundo)	0,722	0,101	0,407		
P110(controle)	controle M1 P1	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,338	0,129	0,442	1,474	0,099
P55	M1 P1 09/09	BHF	1 (primeiro)	1,445	0,286	0,123		
P70	M1 P1 09/09	BHF	2 (segundo)	1,442	0,271	0,254		
P84	M1 P1 09/09	EU	1 (primeiro)	0,603	0,063	0,404		
P51	M1 P1 09/09	EU	2 (segundo)	1,641	0,171	0,373		
P97(controle)	controle M1 P2 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,418	0,275	1,338	0,191	0,111
P133	M1 P2 05/07	AJSA	3 (terceiro)	0,611	0,085	0,349	0,271	
P139	M1 P2 "	VJLC	3 (terceiro)	0,487	0,074	0,497		
P120	M1 P2 "	AC	3 (terceiro)	1,467	0,207	1,233	0,702	
P23	M1 P2 "	AC	4 (quarto)	1,339	0,248	0,899		
P104(controle)	controle M1 P2	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,136	0,095	0,169	1,894	
P54	M1 P2 09/09	BHF	3 (terceiro)	1,494	0,228	0,128		
P98	M1 P2 09/09	BHF	4 (quarto)	1,312	0,213	0,163	0,179	
P69	M1 P2 09/09	EU	3 (terceiro)	1,485	0,189	0,159		
P81(controle)	controle M2 P1 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,227	0,190	1,302	0,265	0,069
P19	M2 P1 05/07	CB	1 (primeiro)	1,558	0,201	0,407		
P34	M2 P1 05/07	CC	1 (primeiro)	1,424	0,157	0,549		
P118	M2 P1 05/07	CK	1 (primeiro)	1,493	0,171	0,496		
P11	M2 P1 05/07	CK	2 (segundo)	0,899	0,232			
P124(controle)	controle M2 P2 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,608	0,132	0,852	0,101	0,078
P142	M2 P2 "	CB	2 (segundo)	1,524	1,450	0,182		
P42	M2 P2 "	CB	3 (terceiro)	0,310	0,073	0,521		
P115	M2 P2 05/07	CC	2 (segundo)	1,444	0,201	0,386		
P52	M2 P2 05/07	CC	3 (terceiro)	1,242	0,207	0,587		
P111	M2 P2 05/07	CK	3 (terceiro)	1,072	0,095	0,636		

PEÇA (Identif)	M (mesa),P (porco) , Data	Operador	Sequencia dissecção	C.mucosa(mm)	C.m da Mucosa(mm)	c.submucosa(mm)	c.muscular(mm)	c.serosa(mm)
P63(controle)	controle M3 P1 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,166	0,166	0,236	2,006	0,090
P22	M3 P1 05/07	WBF	1 (primeiro)	1,613	0,756	0,206		
P38	M3 P1 "	EM	1 (primeiro)	0,949	0,138	0,222		
P48	M3 P1 "	FE	1 (primeiro)	0,458	0,074	0,131		
P21(controle)	controle M3 P1	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,217	0,117	0,748	1,310	0,060
P105	M3 P1 09/09	MRM	1 (primeiro)	1,038	0,185	0,609		
P68	M3 P1 09/09	MRM	2 (segundo)	1,451	0,259	0,249	0,169	
P67	M3 P1 09/09	MRM	3 (terceiro)	1,206	0,177	0,189		
P80	M3 P1 09/09	MACC	2 (segundo)	0,767	0,180	0,488		
P65	M3 P1 09/09	MACC	3 (terceiro)	1,124	0,131	0,563		
P66	M3 P1 09/09	MACC	4 (quarto)	1,007	0,146	0,457		
P102(controle)	controle M3 P2 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,876	0,189	0,669	0,352	
P47	M3 P2 "	WBF	2 (segundo)	1,457	0,127	0,296		
P112	M3 P2 05/07	WBF	3 (terceiro)	1,245	0,219	0,435		
P126	M3 P2 05/07	EM	2 (segundo)	0,955	0,227	0,280		
P109	M3 P2 05/07	EM	3 (terceiro)	1,129	0,071	0,408		
P144	M3 P2 05/07	FE	2 (segundo)	0,934	0,879	0,236		
P61	M3 P2 05/07	FE	3 (terceiro)	0,871	0,095	0,485		
P85(controle)	controle M4 P1 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,518	0,212	0,635	0,947	0,102
P8	M4 P1 05/07	GMV	1 (primeiro)	1,212	0,106	0,344		
P13	M4 P1 05/07	GMV	2 (segundo)	0,990	0,180	0,498		
P15	M4 P1 05/07	FSA	1 (primeiro)	0,939	0,185	0,336		
P33	M4 P1 "	FWML	1 (primeiro)	1,400	0,081	0,291		
P57	M4 P1 05/07	FWML	2 (segundo)	0,943	0,159	0,381		
P83	controle M4 P2 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		0,717	0,090	0,489	1,763	
P114	M4 P2 05/07	GMV	3 (terceiro)	1,228	0,196	0,360		
P107	M4 P2 05/07	FSA	2 (segundo)	0,876	0,192	0,434	0,085	
P60	M4 P2 05/07	FSA	3 (terceiro)	1,232	0,177	0,192		
P129	M4 P2 "	FWML	3 (terceiro)	0,914	0,251	0,035		
P72	controle M5 P1 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,223	0,085	0,849	0,208	0,116
P4	M5 P1 05/07	GB	1 (primeiro)	1,323	0,127	0,403		
P30	M5 P1 05/07	GAP	1 (primeiro)	0,913	1,397	0,228		
P27	M5 P1 05/07	GAP	2 (segundo)	2,099	0,156	0,838		
P32	M5 P1 05/07	LGQ	1 (primeiro)	1,447	0,161	0,459		

PEÇA (Identif)	M (mesa),P (porco) , Data	Operador	Sequencia dissecção	C.mucosa(mm)	C.m da Mucosa(mm)	c.submucosa(mm)	c.muscular(mm)	c.serosa(mm)
P77	controle M5 P2 05/07	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		0,659	0,126	0,510	2,032	0,067
P137	M5 P2 05/07	GB	2 (segundo)	1,392	0,177	0,423		
P141	M5 P2 05/07	GB	3 (terceiro)	0,996	0,146	0,617		
P131	M5 P2 05/07	GB	4 (quarto)	1,101	0,257	0,161		
P113	M5 P2 05/07	GAP	3 (terceiro)	0,972	0,138	0,554		
P128	M5 P2 05/07	GAP	4 (quarto)	1,271	0,130	0,522		
P117	M5 P2 05/07	LGQ	2 (segundo)	1,519	0,101	0,415		
P140	M5 P2 05/07	LGQ	3 (terceiro)	1,229	0,165	0,382		
P56	controle M6 P1	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,184	0,133	1,567	0,244	0,064
P1	M6P1 05/07	MO	1 (primeiro)	1,053	0,265	0,413		
P14	M6 P1 05/07	LM	1 (primeiro)	1,327	0,199	0,353		
P20	M6 P1 05/07	LM	2 (segundo)	0,839	0,198	1,046		
P5	controle M6 P2	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,159	0,201	0,818	1,384	0,059
P121	M6 P2 "	MO	2 (segundo)	1,452	0,156	0,815	0,104	
P24	M6 P2 "	MO	3 (terceiro)	0,812	0,135	0,669		
P127	M6 P2 "	LM	3 (terceiro)	0,561	0,191	0,786	0,152	
P26	controle M7 P1	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		1,259	0,122	0,997	0,424	0,056
P40	M7 P1 05/07	RTS	1 (primeiro)	1,347	0,208	0,923		
P43	M7 P1 05/07	RTS	2 (segundo)	1,092	0,217	0,854		
P45	M7 P1 05/07	NMF	1 (primeiro)	1,005	0,180	0,646		
P143	M7 P1 05/07	RB	1 (primeiro)	1,867	0,191	0,536	0,049	
P7	Controle M7 P2	ESPESSURA TOTAL (CONTROL)		0,921	0,206	0,265	1,650	
P17	M7 P2 "	RTS	4 (quarto)	1,374	0,229	0,228		
P36	M7 P2 "	NMF	3 (terceiro)	0,793	0,695	0,137		
P132	M7 P2 "	NMF	4 (quarto)	1,050	0,779	0,261		
P101	M7 P2	RB	2 (segundo)	1,317	0,228	0,243		
P9	M7 P2 "	RB	3 (terceiro)	0,943	0,169	0,122		
P35	M7 P2 "	RB	4 (quarto)	1,276	0,164	0,218		
P119	M7 P2 "	RLKJ	1(primeiro)	1,442	0,680	0,218		
P49	M7 P2 "	RLKJ	2(segundo)	0,483	0,094	0,126		
P138	M7 P2 "	RLKJ	3(terceiro)	0,944	0,201	0,257	0,974	

Anexo I - Planilha das peças coletadas com medição das camadas

Identif. Peças	Operador	Data	MESA	SUÍNO	Peças Excluidas	Espessura da c.mucosa (mm)	Espessura da c.musc da Mucosa (mm)	Espessura da c.submucosa (mm)	Espessura da c.muscular (mm)	Espessura da c. serosa (mm)
P1	MO	05/jul	M6	P1		1,053	0,265	0,413		
P2	EBM	05/jul	?	?	sem identif	0,921	0,155	1,004		
P3	SRBJ	05/jul	M8	P1	sem controle	1,252	0,202	0,483		
P4	GB	05/jul	M5	P1		1,323	0,127	0,403		
P5	CONTROLE	09/set	M6	P2		1,159	0,201	0,818	1,384	0,048
P6	VJLC	05/jul	M1	P1		1,296	0,381	0,566		
P7	CONTROLE	05/jul	M7	P2		0,921	0,206	0,265	1,650	
P8	GMV	05/jul	M4	P1		1,212	0,106	0,344		
P9	RB	05/jul	M7	P2		0,943	0,169	0,122		
P10	RTH- fez 1	09/set	M4	P1	fez só 1	1,558	0,199	0,481		
P11	CK	05/jul	M2	P1		0,899	0,232			
P12	EBM	05/jul	?	?	sem identif	1,013	0,185	0,379	0,094	
P13	GMV	05/jul	M4	P2		0,990	0,180	0,498		
P14	LM	05/jul	M6	P1		1,327	0,199	0,353		
P15	FSA	05/jul	M4	P1		0,939	0,185	0,336		
P16	MA- fez 2	05/jul	M6	P1	fez só 2	1,676	0,157	0,251		
P17	RTS	05/jul	M7	P2		1,374	0,229	0,228		
P18	RAO	05/jul	M8	P1	sem controle	1,254	0,152	0,807		
P19	CB	05/jul	M2	P1		1,558	0,201	0,407		
P20	LM	05/jul	M6	P1		0,839	0,198	1,046		
P21	CONTROLE	05/jul	M3	P1		1,217	0,117	0,748	1,310	0,983
P22	WBF	05/jul	M3	P1		1,613	0,756	0,206		
P23	AC	05/jul	M1	P2		1,339	0,248	0,899		
P24	MO	05/jul	M6	P2		0,812	0,135	0,669		
P25	CONTROLE	?	M8?	P1	sem identif(data)	1,168	0,306	1,522	0,161	0,090
P26	CONTROLE	05/jul	M7	P1		1,259	0,122	0,997	0,424	0,112
P27	GAP	05/jul	M5	P1		2,099	0,156	0,838		
P28	AC	05/jul	M1	P1		0,722	0,101	0,407		
P29	RAO	05/jul	M8	P2	sem controle	0,780	0,106	0,438		
P30	GAP	05/jul	M5	P1		0,913	1,397	0,228		
P31	?	?	?	?	sem identif	0,625	0,218	0,411	2,610	0,943
P32	LGQ	05/jul	M5	P1		1,447	0,161	0,459		
P33	FWML	05/jul	M4	P1		1,400	0,081	0,291		
P34	CC	05/jul	M2	P1		1,424	0,157	0,549		

Continua

Continuação

Identif. Peças	Operador	Data	MESA	SUÍNO	Peças Excluidas	Espessura da c.mucosa (mm)	Espessura da c.musc da Mucosa (mm)	Espessura da c.submucosa (mm)	Espessura da c.muscular (mm)	Espessura da c. serosa (mm)
P35	RB	05/jul	M7	P2	mais de 3 ressec	1,276	0,164	0,218		
P36	NMF	05/jul	M7	P2		0,793	0,695	0,137		
P37	AJSA	05/jul	M1	P1		0,766	0,108	0,250		
P38	EM	05/jul	M3	P1		0,949	0,138	0,222		
P39	MA	05/jul	M6	P1	só fez 2	0,916	0,238	1,092		
P40	RTS	05/jul	M7	P1		1,347	0,208	0,923		
P41	RAO	05/jul	M8	P2	sem controle	0,931	0,201	0,627		
P42	CB	05/jul	M2	P2		0,310	0,073	0,521		
P43	RTS	05/jul	M7	P1		1,092	0,217	0,854		
P44	AC	05/jul	M1	P1		0,603	0,069	0,239		
P45	NMF	05/jul	M7	P1		1,005	0,180	0,646		
P46	ADP	05/jul	M1	P1	só fez 2	0,928	0,102	0,346		
P47	WBF	05/jul	M3	P2		1,457	0,127	0,296		
P48	FE	05/jul	M3	P1		0,458	0,074	0,131		
P49	RLKJ	05/jul	M7	P2		0,483	0,094	0,126		
P50	RLKJ	05/jul	M8	P2	dent(mesa errada	0,272	0,078			
P51	EU	09/set	M1	P1		1,641	0,171	0,373		
P52	CC	05/jul	M2	P2		1,242	0,207	0,587		
P53	RTS	05/jul	M7	P2	danificado					
P54	BHF	09/set	M1	P2		1,494	0,228	0,128		
P55	BHF	09/set	M1	P1		1,445	0,286	0,123		
P56	CONTROLE	05/jul	M6	P1		1,184	0,133	1,567	0,244	0,064
P57	FWML	05/jul	M4	P1		0,943	0,159	0,381		
P58	SFF	09/set	?	P2	Sem ident(mesa)	0,448	0,040	0,902		
P59	CONTROLE	05/jul	M1	P1		0,913	0,121	1,067	1,682	0,109
P60	FSA	05/jul	M4	P2		1,232	0,177	0,192		
P61	FE	05/jul	M3	P2		0,871	0,095	0,485		
P62	WC	05/jul	M2	P1	só fez 2	1,372	0,141	0,452		
P63	CONTROLE	05/jul	M3	P1		1,166	0,166	0,236	2,006	0,856
P64	KBF	09/set	M2	P2	sem controle	1,620	0,189	0,476		
P65	MACC	09/set	M3	P1		1,124	0,131	0,563		
P66	MACC	09/set	M3	P1		1,007	0,146	0,457		
P67	MRM	09/set	M3	P1		1,206	0,177	0,189		
P68	MRM	09/set	M3	P1		1,451	0,259	0,249	0,169	
P69	EU	09/set	M1	P2		1,485	0,189	0,159		
P70	BHF	09/set	M1	P1		1,442	0,271	0,254		
P71	SFF	09/set	?	?	sem ident(mesa)	0,940	0,110	0,509		
P72	CONTROLE	05/jul	M5	P1		1,223	0,085	0,849	0,208	0,116
P73	KBF	09/set	M2	P2	sem controle	1,193	0,101	1,113		
P74	RC	09/set	M1 OU M5?	P1	sem controle	1,465	0,138	0,767		

Continua

Continuação

Identif. Peças	Operador	Data	MESA	SUÍNO	Peças Excluidas	Espessura da c.mucosa (mm)	Espessura da c.musc da Mucosa (mm)	Espessura da c.submucosa (mm)	Espessura da c.muscular (mm)	Espessura da c. serosa (mm)
P75	MRM	09/set	M3	P2	equencia 4 OU 5	1,317	0,178	0,291		
P76	RKM	09/set	M4	P1	sem controle	1,359	0,121	0,081		
P77	CONTROLE	05/jul	M5	P2	controle	0,659	0,126	0,510	2,032	0,100
P78	EU	09/set	M1	P2	danificado	não esta bom				
P79	MACC	09/set	M3	?	equencia e porc	2,275	0,122	0,593		
P80	MACC	09/set	M3	P1		0,767	0,180	0,488		
P81	CONTROLE	05/jul	M2	P1		1,227	0,190	1,302	0,265	0,079
P82	RKM	09/set	M4	P2	sem controle	0,833	0,176	0,552		
P83	CONTROLE	05/jul	M4	P2		0,717	0,090	0,489	1,763	
P84	EU	09/set	M1	P1		0,603	0,063	0,404		
P85	CONTROLE	05/jul	M4	P1		1,518	0,212	0,635	0,947	0,056
P86	RC	09/set	M5	P1	sem controle	0,647	0,147	0,458		
P87	MRM	09/set	M3	P2	sem controle	1,734	0,190	0,588		
P88	RKM	09/set	M4	P2	sem controle	1,218	0,204	0,213		
P89	MJ	09/set	M4	P1	sem controle	0,963	0,201	1,239		
P90	MJ	09/set	M4	P1	sem controle	1,533	0,154	0,286		
P91	AQF	09/set	M1	P1	sem questionaric	1,487	0,180	0,333		
P92	SFF	09/set	M5	P1	sem controle	0,491	0,144	0,240	1,579	
P93	RKM	09/set	M4	P2	sem controle	1,206	0,169	0,280		
P94	RC	09/set	M5	P2	sem controle	0,571	0,111	0,640		
P95	SFF	09/set	M5	P1	sem controle	0,396	0,079	1,181		
P96	RC	09/set	M5	P2	sem controle	0,777	0,234	0,339		
P97	CONTROLE	05/jul	M1	P2		1,418	0,275	1,338	0,191	0,111
P98	BHF	05/jul	M1	P2	mais de 3 ressec	1,312	0,213	0,163	0,179	
P99	KBF	09/set	M2	P1	sem controle	1,370	0,154	0,444		
P100	FP	09/set	M2	P2	sem controle	1,456	0,263	0,433		
P101	RB	05/jul	M7	P2		1,317	0,228	0,243		
P102	CONTROLE	05/jul	M3	P2		1,876	0,189	0,669	0,352	
P103	FP	09/set	M2	P1	sem controle	1,191	0,204	0,858		
P104	CONTROLE	05/jul	M1	P2		1,136	0,095	0,169	1,894	
P105	MRM	09/set	M3	P1		1,038	0,185	0,609		
P106	RAO	05/jul	M8	P2	sem controle	1,667	0,151	0,741		
P107	FSA	05/jul	M4	P2		0,876	0,192	0,434	0,085	
P108	VJLC	05/jul	M1	P1		0,535	0,106	0,962		
P109	EM	05/jul	M3	P2		1,129	0,071	0,408		
P110	CONTROLE	09/set	M1	P1		1,338	0,129	0,442	1,474	0,066
P111	CK	05/jul	M2	P2		1,072	0,095	0,636		
P112	WBF	05/jul	M3	P2		1,245	0,219	0,435		
P113	GAP	05/jul	M5	P2		0,972	0,138	0,554		
P114	GMV	05/jul	M4	P2		1,228	0,196	0,360		

Continua

Conclusão

Identif. Peças	Operador	Data	MESA	SUÍNO	Peças Excluidas	Espessura da c.mucosa (mm)	Espessura da c.musc da Mucosa (mm)	Espessura da c.submucosa (mm)	Espessura da c.muscular (mm)	Espessura da c. serosa (mm)
P115	CC	05/jul	M2	P2		1,444	0,201	0,386		
P116	CONTROLE	?	?	?	sem identif	1,069	0,132	0,217	0,842	0,058
P117	LGQ	05/jul	M5	P2		1,519	0,101	0,415		
P118	CK	05/jul	M2	P1		1,493	0,171	0,496		
P119	RLKJ	05/jul	M7	P2		1,442	0,680	0,218		
P120	AC	05/jul	M1	P2		1,467	0,207	1,233	0,702	
P121	MO	05/jul	M6	P2		1,452	0,156	0,815	0,104	
P122	CONTROLE	?	?	?	sem identif	1,028	0,247	0,378		
P123	AJSA	05/jul	M1	P1		1,153	0,265	0,466		
P124	CONTROLE	05/jul				1,608	0,132	0,852	0,101	0,104
P125	CONTROLE	?	?	?	sem identif	0,936	0,206	0,286	1,180	0,116
P126	EM	05/jul	M3	P2		0,955	0,227	0,280		
P127	LM	05/jul	M6	P2		0,561	0,191	0,786	0,152	
P128	GAP	05/jul	M5	P2	mais de 3 ressec	1,271	0,130	0,522		
P129	FWML	05/jul	M4	P2		0,914	0,251	0,035		
P130	WC	05/jul	M2	P2	só fez 2	1,467	0,121	0,555		
P131	GB	05/jul	M5	P2	mais de 3 ressec	1,101	0,257	0,161		
P132	NMF	05/jul	M7	P2	mais de 3 ressec	1,050	0,779	0,261		
P133	AJSA	05/jul	M1	P2		0,611	0,085	0,349	0,271	
P134	ADP	05/jul	M1	P1	só fez 2	1,664	0,170	0,702		
P135	EBM	05/jul	?	?	sem identif					
P136	SRBJ	05/jul	M8	P2	sem controle	1,181	0,127	0,689		
P137	GB	05/jul	M5	P2		1,392	0,177	0,423		
P138	RLKJ	05/jul	M7	P2		0,944	0,201	0,257	0,974	
P139	VJLC	05/jul	M1	P2		0,487	0,074	0,497		
P140	LGQ	05/jul	M5	P2		1,229	0,165	0,382		
P141	GB	05/jul	M5	P2		0,996	0,146	0,617		
P142	CB	05/jul	M2	P2		1,524	1,450	0,182		
P143	RB	05/jul	M7	P1		1,867	0,191	0,536	0,049	
P144	FE	05/jul	M3	P2		0,934	0,879	0,236		

Anexo J - Resultados da análise estatística

Variable	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS.D1	53,5	23,76	4,75	53,05	31,27	65,24	22,4	94,19	25
P.SUB.RESS.D2	61,8	26,47	5,29	60,09	43,63	84,43	0	99,64	25
P.SUB.RESS.D3	69,82	27,86	5,57	73,71	61	92,1	7,26	121,15	25
TEMPO.RESS.D1	28,44	9,73	1,95	29	20	34	14	54	25
TEMPO.RESS.D2	24,76	14,24	2,85	18	15	28	10	61	25
TEMPO.RESS.D3	18,72	8,81	1,76	19	13	21	6	43	25
VOL.D1	25,24	13,17	2,63	20	16	28	10	58	25
VOL.D2	21,16	13,36	2,67	17	10	27	7	53	25
VOL.D3	23,72	15,34	3,07	19	16	25	10	77	25
TAMANHO.PEÇA.I	22,68	6,89	1,38	21	18	28	10	40	25
TAMANHO.PEÇA.I	22,6	7,33	1,47	21	18	25	13	42	25
TAMANHO.PEÇA.I	26,64	6,9	1,38	26	23	30	14	43	25

Variable	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS	61,71	26,59	3,07	61,03	42,04	83,76	0	121,15	75
TEMPO.RESS	23,97	11,74	1,36	20	15	31	6	61	75
VOL	23,37	13,9	1,61	20	15	26,5	7	77	75
TAMANHO.PEÇA	23,97	7,2	0,83	23	19,5	28,5	10	43	75

Factor	Group	Estimate	IC 95%		n	n específico
FRAG.D1	Não	96	78,57	100	25	25
FRAG.D1	Sim	4	0	21,43	25	5
FRAG.D2	Não	96	78,57	100	25	25
FRAG.D2	Sim	4	0	21,43	25	5
FRAG.D3	Não	92	73,66	98,76	25	25
FRAG.D3	Sim	8	1,24	26,34	25	7
MP.D1	Não	72	52,13	85,8	25	21
MP.D1	Sim	28	14,2	47,87	25	12
MP.D2	Não	88	69,01	96,51	25	24
MP.D2	Sim	12	3,49	30,99	25	8
MP.D3	Não	88	69,01	96,51	25	24
MP.D3	Sim	12	3,49	30,99	25	8
PER.D1	Não	100	83,88	100	25	25
PER.D2	Não	100	83,88	100	25	25
PER.D3	Não	88	69,01	96,51	25	24
PER.D3	Sim	12	3,49	30,99	25	8
SANG.D1	Não	68	48,22	82,82	25	21
SANG.D1	Sim	32	17,18	51,78	25	13
SANG.D2	Não	80	60,29	91,44	25	23
SANG.D2	Sim	20	8,56	39,71	25	10
SANG.D3	Não	84	64,57	94,05	25	24
SANG.D3	Sim	16	5,95	35,43	25	9
DIF.D1	Leve	16	5,95	35,43	25	9
DIF.D1	Moderada	64	44,41	79,73	25	20
DIF.D1	Intensa	20	8,56	39,71	25	10
DIF.D2	Leve	32	17,18	51,78	25	13
DIF.D2	Moderada	52	33,54	69,91	25	17
DIF.D2	Intensa	16	5,95	35,43	25	9
DIF.D3	Leve	40	23,45	59,3	25	15
DIF.D3	Moderada	56	37,07	73,27	25	18
DIF.D3	Intensa	4	0	21,43	25	5
INS.D1	Sim	100	83,88	100	25	25
INS.D2	Não	40	23,45	59,3	25	15
INS.D2	Sim	60	40,7	76,55	25	19
INS.D3	Não	68	48,22	82,82	25	21
INS.D3	Sim	32	17,18	51,78	25	13

Factor	Group	Percent	n	n específico
FRAG	Não	94,67	75	71
FRAG	Sim	5,33	75	4
MP	Não	82,67	75	62
MP	Sim	17,33	75	13
PER	Não	96	75	72
PER	Sim	4	75	3
SANG	Não	77,33	75	58
SANG	Sim	22,67	75	17

ANOVA Não-paramétrica com medidas repetidas				
Variable	Hypothesis	Statistic	df	p.value
P.SUB.RESS	Tempo	2,619	1,991	0,073
TEMPO.RESS	Tempo	7,721	1,994	0,000
VOL	Tempo	1,423	1,784	0,241
TAMANHO.PEÇA	Tempo	4,190961	1,881057	0,017026
FRAG	Tempo	0,24	1,89	0,77
PER	Tempo	3,27	1,00	0,07
SANG	Tempo	0,93	1,89	0,39
DIF.LEVE	Tempo	2,72	1,97	0,07
DIFMOD	Tempo	0,63	1,98	0,53
DIFINT	Tempo	1,93	1,73	0,15

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
P.SUB.RESS	Dissecção	D2 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,184
P.SUB.RESS	Dissecção	D3 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,025
TEMPO.RESS	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,003
TEMPO.RESS	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0
VOL	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,005
VOL	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,061
TAMANHO.PE	Dissecção	D2 != D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,896
TAMANHO.PE	Dissecção	D3 != D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,082

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
SANG	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,099
SANG	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,047
FRAG	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,317
FRAG	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,56
MP	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,039
MP	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,039
DIF.LEVE	Dissecção	D2 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,132
DIF.LEVE	Dissecção	D3 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,027
DIFMOD	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,051
DIFMOD	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,121
DIFINT	Dissecção	D2 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,227
DIFINT	Dissecção	D3 < D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,023
INS	Dissecção	D2 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0,001
INS	Dissecção	D3 > D1	Paired Non-parametric Dunnett	0

Variable01	Variable02	Correlation	Estimate	95% CI		p.value
TEMPO.RESS	P.SUB.RESS	Spearman	0	-0,26	0,24	0,99
VOL	P.SUB.RESS	Spearman	0,05	-0,18	0,29	0,659

Variable	Factor	Group	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS	SANG	Não	68,66	23,99	3,15	73,11	48,62	87,04	0	121,15	58
P.SUB.RESS	SANG	Sim	37,97	21,13	5,12	27,95	23,38	54,19	7,26	92,65	17
TEMPO.RESS	SANG	Não	23,47	12,04	1,58	20	14,25	29,75	6	61	58
TEMPO.RESS	SANG	Sim	25,71	10,82	2,62	22	18	33	14	54	17
VOL	SANG	Não	23,69	14,18	1,86	20	15	26,75	7	77	58
VOL	SANG	Sim	22,29	13,28	3,22	18	16	25	10	57	17

Variable	Factor	Group	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS	PER	Não	61,09	26,87	3,17	60,55	41,29	83,43	0	121,15	72
P.SUB.RESS	PER	Sim	76,56	13,97	8,07	72,52	68,78	82,31	65,05	92,1	3
TEMPO.RESS	PER	Não	24,25	11,9	1,4	20,5	15	32,25	6	61	72
TEMPO.RESS	PER	Sim	17,33	2,89	1,67	19	16,5	19	14	19	3
VOL	PER	Não	23,72	14,08	1,66	20	15	27,25	7	77	72
VOL	PER	Sim	15	2,65	1,53	16	14	16,5	12	17	3

Factor01	Factor02	Hypothesis	Test	p.value
FRAG	SANG	Sim > Não	Fisher	1
MP	SANG	Sim > Não	Fisher	0

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
P.SUB.RESS	SANG	Sim != Não	Mann-Whitney	0
TEMPO.RESS	SANG	Sim != Não	Mann-Whitney	0,339
VOL	SANG	Sim != Não	Mann-Whitney	0,704

Factor01	Factor02	Hypothesis	Test	p.value
FRAG	PER	Sim > Não	Fisher	0,154
MP	PER	Sim > Não	Fisher	1

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
P.SUB.RESS	PER	Sim != Não	Mann-Whitney	0,324
TEMPO.RESS	PER	Sim != Não	Mann-Whitney	0,344
VOL	PER	Sim != Não	Mann-Whitney	0,223

	Estimate	95% CI	
	SUB.RESS		
cutoff	61.03	NA	NA
Se	0.64	0.5	0.76
Sp	0.94	0.71	1
PPV	0.97	0.85	0.99
NPV	0.43	0.3	0.97
DLR.Positive	10.84	1.6	73.33
DLR.Negative	0.38	0.27	0.55
FP	1	NA	NA
FN	21	NA	NA
Optimal criterion	0.58	NA	NA

Critério de Youden
Probabilidade de P SUB RESS > 61 | não ocorrer sangramento
Probabilidade de P SUB RESS < 61 | Ocorrer sangramento
Probabilidade de não ocorrer sangramento | P SUB RESS > 61
Probabilidade de Ocorrer sangramento | P SUB RESS < 61

Variable	Factor	Group	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS.D1	INS.D1	Sim	53,5	23,76	4,75	53,05	31,27	65,24	22,4	94,19	25
TEMPO.RESS.D1	INS.D1	Sim	28,44	9,73	1,95	29	20	34	14	54	25
VOL.D1	INS.D1	Sim	25,24	13,17	2,63	20	16	28	10	58	25
P.SUB.RESS.D2	INS.D2	Não	55,08	21,93	6,93	51,43	39,11	75,55	21,42	84,43	10
P.SUB.RESS.D2	INS.D2	Sim	66,28	28,95	7,47	75,21	45,93	89,53	0	99,64	15
TEMPO.RESS.D2	INS.D2	Não	21,8	11	3,48	17	14,5	24,75	13	45	10
TEMPO.RESS.D2	INS.D2	Sim	26,73	16,1	4,16	23	16	29	10	61	15
VOL.D2	INS.D2	Não	20,8	13,04	4,12	18	10,75	25,5	7	46	10
VOL.D2	INS.D2	Sim	21,4	14,02	3,62	13	11	27	8	53	15
P.SUB.RESS.D3	INS.D3	Não	65,91	24,55	5,95	72,52	61	81,7	7,26	95,97	17
P.SUB.RESS.D3	INS.D3	Sim	78,12	34,18	12,08	85,51	55,61	101,03	25,24	121,15	8
TEMPO.RESS.D3	INS.D3	Não	20,94	9,5	2,3	20	15	22	7	43	17
TEMPO.RESS.D3	INS.D3	Sim	14	4,75	1,68	13,5	12	15,5	6	21	8
VOL.D3	INS.D3	Não	24,35	16,98	4,12	18	16	24	10	77	17
VOL.D3	INS.D3	Sim	22,38	12,03	4,25	22	15,25	25	10	48	8

Factor01	Group01	Factor02	Group02	Percent	n
INS.D1	Sim	FRAG.D1	Não	96	25
INS.D1	Sim	FRAG.D1	Sim	4	25
INS.D1	Sim	MP.D1	Não	72	25
INS.D1	Sim	MP.D1	Sim	28	25
INS.D1	Sim	PER.D1	Não	100	25
INS.D1	Sim	SANG.D1	Sim	32	25
INS.D1	Sim	SANG.D1	Não	68	25
INS.D2	Não	FRAG.D2	Não	100	10
INS.D2	Não	FRAG.D2	Sim	0	10
INS.D2	Sim	FRAG.D2	Não	93,33	15
INS.D2	Sim	FRAG.D2	Sim	6,67	15
INS.D2	Não	MP.D2	Não	90	10
INS.D2	Não	MP.D2	Sim	10	10
INS.D2	Sim	MP.D2	Não	86,67	15
INS.D2	Sim	MP.D2	Sim	13,33	15
INS.D2	Não	PER.D2	Não	100	10
INS.D2	Sim	PER.D2	Não	100	15
INS.D2	Não	SANG.D2	Não	70	10
INS.D2	Não	SANG.D2	Sim	30	10
INS.D2	Sim	SANG.D2	Não	86,67	15
INS.D2	Sim	SANG.D2	Sim	13,33	15
INS.D3	Não	FRAG.D3	Não	88,24	17
INS.D3	Não	FRAG.D3	Sim	11,76	17
INS.D3	Sim	FRAG.D3	Não	100	8
INS.D3	Sim	FRAG.D3	Sim	0	8
INS.D3	Não	MP.D3	Não	88,24	17
INS.D3	Não	MP.D3	Sim	11,76	17
INS.D3	Sim	MP.D3	Não	87,5	8
INS.D3	Sim	MP.D3	Sim	12,5	8
INS.D3	Não	PER.D3	Não	82,35	17
INS.D3	Não	PER.D3	Sim	17,65	17
INS.D3	Sim	PER.D3	Não	100	8
INS.D3	Sim	PER.D3	Sim	0	8
INS.D3	Não	SANG.D3	Não	76,47	17
INS.D3	Não	SANG.D3	Sim	23,53	17
INS.D3	Sim	SANG.D3	Não	100	8
INS.D3	Sim	SANG.D3	Sim	0	8

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
P.SUB.RESS	INS.D1	NA	NA	NA
TEMPO.RESS	INS.D1	NA	NA	NA
VOL	INS.D1	NA	NA	NA
P.SUB.RESS.D2	INS.D2	Sim != Não	t	0,31
TEMPO.RESS.D2	INS.D2	Sim != Não	Mann-Whitney	0,389
VOL.D2	INS.D2	Sim != Não	Mann-Whitney	0,934
P.SUB.RESS.D3	INS.D3	Sim != Não	t	0,317
TEMPO.RESS.D3	INS.D3	Sim != Não	t	0,065
VOL.D3	INS.D3	Sim != Não	Mann-Whitney	0,838

Factor01	Factor02	Hypothesis	Test	p.value
FRAG.D1	INS.D1	NA	NA	NA
MP.D1	INS.D1	NA	NA	NA
PER.D1	INS.D1	NA	NA	NA
SANG.D1	INS.D1	NA	NA	NA
FRAG.D2	INS.D2	Sim != Não	Fisher	1
MP.D2	INS.D2	Sim != Não	Fisher	1
PER.D2	INS.D2	NA	NA	NA
SANG.D2	INS.D2	Sim != Não	Fisher	0,358
FRAG.D3	INS.D3	Sim != Não	Fisher	1
MP.D3	INS.D3	Sim != Não	Fisher	1
PER.D3	INS.D3	Sim != Não	Fisher	0,527
SANG.D3	INS.D3	Sim != Não	Fisher	0,269

Variable	Factor	Group	Mean	Standard.Deviation	Standard.Error	Median	Quantile.25	Quantile.75	Minimum	Maximum	n
P.SUB.RESS.D1	DIF.D1	Leve	56,34	23,15	11,58	53,37	47,57	62,15	31,27	87,36	4
P.SUB.RESS.D1	DIF.D1	Moderada	53,23	25,02	6,26	53,54	27,56	69,29	22,4	94,19	16
P.SUB.RESS.D1	DIF.D1	Intensa	52,1	25,05	11,2	47,48	38,08	55,41	26,89	92,65	5
TEMPO.RESS.D1	DIF.D1	Leve	31	9,93	4,97	31	26,5	35,5	19	43	4
TEMPO.RESS.D1	DIF.D1	Moderada	26,06	7,9	1,98	26,5	19,5	33,25	14	38	16
TEMPO.RESS.D1	DIF.D1	Intensa	34	13,87	6,2	33	32	36	15	54	5
VOL.D1	DIF.D1	Leve	21,25	6,02	3,01	20	16,75	24,5	16	29	4
VOL.D1	DIF.D1	Moderada	22,62	10,71	2,68	20	16	23,5	10	49	16
VOL.D1	DIF.D1	Intensa	36,8	19,31	8,63	28	24	57	17	58	5
P.SUB.RESS.D2	DIF.D2	Leve	50,84	23,35	8,26	44,73	37,45	58,53	21,42	92	8
P.SUB.RESS.D2	DIF.D2	Moderada	63,32	27,6	7,65	66,75	45,34	84,43	0	99,64	13
P.SUB.RESS.D2	DIF.D2	Intensa	78,78	23,86	11,93	86	73,41	91,37	44,33	98,79	4
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Leve	16,5	3,59	1,27	16,5	13,75	17,25	13	24	8
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Moderada	26,15	14,5	4,02	23	15	30	10	61	13
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Intensa	36,75	19,19	9,59	33,5	22,75	47,5	19	61	4
VOL.D2	DIF.D2	Leve	18,62	12,75	4,51	14,5	11,25	21	7	46	8
VOL.D2	DIF.D2	Moderada	23,08	15,39	4,27	21	10	34	8	53	13
VOL.D2	DIF.D2	Intensa	20	8,12	4,06	19,5	13	26,5	13	28	4
P.SUB.RESS.D3	DIF.D3	Leve	72,65	23,53	7,44	77,11	62,14	90,6	26,09	98,49	10
P.SUB.RESS.D3	DIF.D3	Moderada	69,97	31,18	8,33	74,19	61,01	89,52	7,26	121,15	14
P.SUB.RESS.D3	DIF.D3	Intensa	39,36	NA	NA	39,36	39,36	39,36	39,36	39,36	1
TEMPO.RESS.D3	DIF.D3	Leve	15,8	4,73	1,5	17	12,5	19,75	7	21	10
TEMPO.RESS.D3	DIF.D3	Moderada	20,64	10,81	2,89	19	13,25	26,5	6	43	14
TEMPO.RESS.D3	DIF.D3	Intensa	21	NA	NA	21	21	21	21	21	1
VOL.D3	DIF.D3	Leve	23,3	10,94	3,46	23,5	16,25	27,25	10	48	10
VOL.D3	DIF.D3	Moderada	24,5	18,63	4,98	18,5	16	23,5	10	77	14
VOL.D3	DIF.D3	Intensa	17	NA	NA	17	17	17	17	17	1

Factor01	Group01	Factor02	Group02	Percent	n
DIF.D1	Leve	FRAG.D1	Não	100	4
DIF.D1	Leve	FRAG.D1	Sim	0	4
DIF.D1	Moderada	FRAG.D1	Não	100	16
DIF.D1	Moderada	FRAG.D1	Sim	0	16
DIF.D1	Intensa	FRAG.D1	Não	80	5
DIF.D1	Intensa	FRAG.D1	Sim	20	5
DIF.D1	Leve	MP.D1	Não	75	4
DIF.D1	Leve	MP.D1	Sim	25	4
DIF.D1	Moderada	MP.D1	Não	68,75	16
DIF.D1	Moderada	MP.D1	Sim	31,25	16
DIF.D1	Intensa	MP.D1	Não	80	5
DIF.D1	Intensa	MP.D1	Sim	20	5
DIF.D1	Leve	PER.D1	Não	100	4
DIF.D1	Moderada	PER.D1	Não	100	16
DIF.D1	Intensa	PER.D1	Não	100	5
DIF.D1	Leve	SANG.D1	Não	100	4
DIF.D1	Leve	SANG.D1	Sim	0	4
DIF.D1	Moderada	SANG.D1	Não	62,5	16
DIF.D1	Moderada	SANG.D1	Sim	37,5	16
DIF.D1	Intensa	SANG.D1	Não	60	5
DIF.D1	Intensa	SANG.D1	Sim	40	5
DIF.D2	Leve	FRAG.D2	Não	100	8
DIF.D2	Leve	FRAG.D2	Sim	0	8
DIF.D2	Moderada	FRAG.D2	Não	92,31	13
DIF.D2	Moderada	FRAG.D2	Sim	7,69	13
DIF.D2	Intensa	FRAG.D2	Não	100	4
DIF.D2	Intensa	FRAG.D2	Sim	0	4
DIF.D2	Leve	MP.D2	Não	87,5	8
DIF.D2	Leve	MP.D2	Sim	12,5	8
DIF.D2	Moderada	MP.D2	Não	84,62	13
DIF.D2	Moderada	MP.D2	Sim	15,38	13
DIF.D2	Intensa	MP.D2	Não	100	4
DIF.D2	Intensa	MP.D2	Sim	0	4
DIF.D2	Leve	PER.D2	Não	100	8
DIF.D2	Moderada	PER.D2	Não	100	13
DIF.D2	Intensa	PER.D2	Não	100	4
DIF.D2	Leve	SANG.D2	Não	87,5	8
DIF.D2	Leve	SANG.D2	Sim	12,5	8
DIF.D2	Moderada	SANG.D2	Não	69,23	13
DIF.D2	Moderada	SANG.D2	Sim	30,77	13
DIF.D2	Intensa	SANG.D2	Não	100	4
DIF.D2	Intensa	SANG.D2	Sim	0	4
DIF.D3	Leve	FRAG.D3	Não	90	10
DIF.D3	Leve	FRAG.D3	Sim	10	10
DIF.D3	Moderada	FRAG.D3	Não	92,86	14
DIF.D3	Moderada	FRAG.D3	Sim	7,14	14
DIF.D3	Intensa	FRAG.D3	Não	100	1
DIF.D3	Intensa	FRAG.D3	Sim	0	1
DIF.D3	Leve	MP.D3	Não	90	10
DIF.D3	Leve	MP.D3	Sim	10	10
DIF.D3	Moderada	MP.D3	Não	85,71	14
DIF.D3	Moderada	MP.D3	Sim	14,29	14
DIF.D3	Intensa	MP.D3	Não	100	1
DIF.D3	Intensa	MP.D3	Sim	0	1
DIF.D3	Leve	PER.D3	Não	70	10
DIF.D3	Leve	PER.D3	Sim	30	10
DIF.D3	Moderada	PER.D3	Não	100	14
DIF.D3	Moderada	PER.D3	Sim	0	14
DIF.D3	Intensa	PER.D3	Não	100	1
DIF.D3	Intensa	PER.D3	Sim	0	1
DIF.D3	Leve	SANG.D3	Não	90	10
DIF.D3	Leve	SANG.D3	Sim	10	10
DIF.D3	Moderada	SANG.D3	Não	78,57	14
DIF.D3	Moderada	SANG.D3	Sim	21,43	14
DIF.D3	Intensa	SANG.D3	Não	100	1
DIF.D3	Intensa	SANG.D3	Sim	0	1

Factor01	Factor02	Hypothesis	Test	p.value
FRAG.D1	DIF.D1	association	Fisher	0,36
MP.D1	DIF.D1	association	Fisher	1
PER.D1	DIF.D1	NA	NA	NA
SANG.D1	DIF.D1	association	Fisher	0,468
FRAG.D2	DIF.D2	association	Fisher	1
MP.D2	DIF.D2	association	Fisher	1
PER.D2	DIF.D2	NA	NA	NA
SANG.D2	DIF.D2	association	Fisher	0,513
FRAG.D3	DIF.D3	association	Fisher	1
MP.D3	DIF.D3	association	Fisher	1
PER.D3	DIF.D3	association	Fisher	0,111
SANG.D3	DIF.D3	association	Fisher	0,676

Variable	Factor	Test	p.value
P.SUB.RESS	DIF.D1	ANOVA	0,503
TEMPO.RESS	DIF.D1	Kruskal-Wallis	0,75
VOL	DIF.D1	Kruskal-Wallis	0,545
P.SUB.RESS.D2	DIF.D2	ANOVA	0,223
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Levene	0,031
VOL.D2	DIF.D2	Kruskal-Wallis	0,696
P.SUB.RESS.D3	DIF.D3	ANOVA	0,542
TEMPO.RESS.D3	DIF.D3	Kruskal-Wallis	0,422
VOL.D3	DIF.D3	Kruskal-Wallis	0,75

Variable	Factor	Hypothesis	Test	p.value
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Moderada != Leve	Non-parametric Tukey	0,214
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Intensa != Leve	Non-parametric Tukey	0
TEMPO.RESS.D2	DIF.D2	Intensa != Moderada	Non-parametric Tukey	0,456

8 REFERÊNCIAS

1. Lochead P, El Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull*. 2008; 85(1):87-100.

2. World Health Organization. *World Cancer Report*. 2014. Chap. 5.4.

3. Chang A, Parsonnet J. Role of bacteria in oncogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 23(4):837-857.

4. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(15):1178.

5. La Vecchia C, Negri E, Davanzo B, Franceschi S. Eletric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*. 1990; 62(1):136.

6. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci*. 2011; 56(5):1585.

7. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

8. Kakizoe IW. *Figures on cancer in Japan-1993*. Tokyo: Foundation for promotion of cancer research, 1993.

9. OPCS. *1994 Cancer statistics: registrations in England and Wales*. Londres: HMSO, 1978.

10. Wong BC, Ching CK, Lam SK, Li ZL, Chen BW, Li YN, Liu HJ, Liu JB, Wang BE, Yuan SZ, Xu CP, Hou XH, Zhang AT, Zheng ZT. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 13(10):1050-7.

11. Chen JS, Campbell TC, Li JY, et al. *Life -style and mortality in China. A study of the characteristics of 65 Chinese Countries*. Oxford University Press, Oxford, 1990.

12. Haenszel W, Kurihara M. Studies of japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1968; 40(1):43-68.

13. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst*. 1972; 49(4):969-88.

14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64:31-49.

15. Nakamura K. Conception of histogenesis of gastric cancer. *Stomach and Intetine.* 1971; 6:849-59.

16. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995; 72(2):424.

17. Henson EH, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Saavedra JA. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128(7):765-70.

18. Morabito A, Carillio G, Longo R. Systematic treatment of gastric cancer. *Critic Rev Oncol Hematol*. 2009; 70(3):216-34.

19. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005; 81(957):419-24.

20. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010. *Gastric Cancer*. 2011; 14(2):113-23.

21. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama k. Prognosis of early gastric cancer. *Stomach Intestine.* 1993; 28:139-46.

22. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumor. *Br J Surg*.1992; 79(3):241-4.

23. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity of gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg*. 2001; 88(3):444-9.

24. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of Lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with large number of cases of two large centers. *Gastric Cancer*. 2000; 3(4):219-25.

25. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg*. 1997; 84(11):1567-71.

26. Gotoda, T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007; 10(1):1-11.

27. Koseki K, Takizawa T, Koike M, Ito M, Nihei Z, Sugihara K. Distinction of differentiated type early gastric carcinoma with Gastric type mucin expression. *Cancer*. 2000; 89(4):724-32.

28. Hondo FY. *Fatores preditivos para recidiva local e para ressecção incompleta do adenocarcinoma gástrico precoce tratado através da exérese endoscópica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 117p.

29. Wolff WI, Shinya H. Polypectomy via the fiberoptic colonoscope- Removal of neoplasm beyond reach of the sigmoidoscope. *N Engl J Med*. 1973; 288(7):329-32.

30. Chaves DM, Sakai P, Mester M, Spinosa SR, Tomishige T, Ishioka S. A new endoscopic technique for the resection of flat polypoid lesions. *Gastroint Endosc*. 1994; 40(2 Pt 1):224-6.

31. Tada M, Shimada M, Murakami F, Mizumachi M, Arima K, Yanai H, et al. Development of strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc*. 1984; 26:833-9.

32. Korenaga D, Haraguchi M, Tsujitani S, Okamura T, Tamada R, Sugimachi K. Clinicopathological features of mucosal carcinoma of the stomach with lymph node metastasis in eleven patients. *Br J Surg*. 1986; 73(6):431-3.

33. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Müller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosectomy of early cancer and high grade dysplasia in Barretts esophagus. *Gastroenterology*. 2000; 118(4):670-7.

34. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S, Kida M, Oida M, Saigenji K. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointestinal Endosc*. 2002; 56(5):708-13.

35. Hosokawa K, Yoshida S. Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Jpn J Cancer Chemother*.1998; 25(4):476-83.

36. Eguchi T, Gotoda T, Oda I, Hamanaka H, Hasuike N, Saito D. Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? *Dig Endosc*. 2003; 15:113-6.

37. Yamazaki K, Saito Y, Fukuzawa M. Endoscopic Dissection of a large laterally spreading tumor in the rectum is a minimally invasive treatment. *Clin Gastroent Hepatol*. 2008; 6(1):e5-e7.

38. Chaves DM, Moura EG, Milhomem D, Arantes VN, Yamazaki K, Maluf F, Albuquerque W, Conrado AC, Araújo JC, Uejo PH, Sakai P. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophagheal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol.* 2013; 50(2):148-52.

39. Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, Sakai P. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer--initial experience of a western center. *Clinics* (Sao Paulo). 2010; 65(4):377-82.

40. Saito I, Tsuji T, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N1, Fujishiro M2, Koike K1. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements. *Clin Endosc*. 2014; 47(5):398-403.

41. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, Haringsma J. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe:position statement from a panel of experts. *Endoscopy*. 2010; 42(10):853-8.

42. Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastroint Endosc.* 2005; 62(6):866-7.

43. Hon SS, Ng SS, Lee JF, LI JC, Lo AW. In vitro porcine training model for colonic endoscopic submucosal dissection: an inexpensive and safe way to acquire a complex endoscopic technique. *Surg Endosc.* 2010; 24(10):2439-43.

44. Parra-Blanco A, Arnau MR, Nicolas-Perez D, Gimeno-García AZ, González N, Díaz-Acosta JA, Jiménez A, Quintero E. Endoscopic submucosal dissection training in pig models in a western country. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(23):2895-900.

45. Figueroa-Barojas P, Sobrino-Cossio S, Hernandez-Guerrero A, Ramírez-Solís ME, Alonso-Lárraga JO, Rodríguez-Brambila V, Álvaro-Villegas J. Endoscopic inanimate biological simulators for training in endoscopic mucosal dissection. *Rev Gastroent Mex*. 2010; 75(4):380-8.

46. Berr F, Ponchon T, Neureiter D, Kiesslich T, Haringsma J, Kaehler GF, Schmoll F, Messmann H, Yahagi N, Oyama T. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: learning experience of skilled western endoscopists. *Dig Endosc*. 2010; 23(4):281-9.

47. Kato M, Gromski M, Jung Y, Chuttani R, Matthes K. The learning curve for endoscopic submucosal dissection in an stablished experimental setting. *Surg Endosc*. 2013; 27(1):154-61.

48. Shimizu M, Nagata K. Pathological evaluation of gastrointestinal endoscopic submucosal dissection materials based on japanese guidelines. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(11):489-99.

49. Tanimoto MA, Guerrero ML, Morita Y, Aguirre-Valadez J, Gomez E, Moctezuma-Velazquez C, Estradas-Trujillo JA, Valdovinos MA, Uscanga LF, Fujita R. Impact of formal training in endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancer: A systematic review and a meta-analysis. *World J Gastr Endosc*. 2015; 7(4):417-28.

50. Toyonaga T, Nishino E, Dozaiku T, Ueda C, Hirooka T. Management to prevent bleeding during endoscopic submucosal dissection using the flush knife for gastric tumors. *Digestive Endosc*. 2007; 19:S14-8.

51. Kikuchi D, Lizuka T, Hoteya S, Yamada A, Yamashita S, Domon K, Nakamura M, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Kaise M. Prospective study about the utility of endoscopic ultrasound for predicting the safety of endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013: 329385.

52. Soehendra IR, Werner B. New techniques for endoscopic treatment of bleeding gastric ulcer. *Endoscopy*. 1976; 8(2):85.

53. Junqueira LCU, Junqueira LM. *Técnicas básicas de citologia e histologia*. São Paulo: s.n., 1983.

54. Lacerda CAM. Stereological tools in biomedical research. *Ann Braz Acad Sci*. 2003; 75:469-86.

55. Nyengaard JR, Saleh AH. Practical stereology of the stomach and intestine. *Ann Anat*.2014;196(1):41-47.

56. Schmitz C, Hof PR. Design based sterology in neuroscience. *Neuroscience*. 2005; 130:813-831.

57. Howard V, Reed, M. G. *Three-dimensional measurment in microscopy advanced methods*. Routledge: Taylor & Francis, 2005.

58. Mathieu O, Cruz-Orive L M, Hoppeler H, Weibel E.R. Measuring error and sampling variation in sterology: comperison of the efficiency o various methods for planar images analysis. *J Microsc*. 1981; 121(Pt 1):75-88.

59. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M,Ito T, Chiba H, Gunji T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. An effective training system for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm. *Endoscopy*. 2001; 43(12):1033-8.

60. Coman RM, Gotoda T, Draganov P. Training in endoscopic submucosal dissection. *World J Gastrointest Endosc*. 2013; 5(8):369-78.

61. Katenbach T, Soetikno R, Kusano C, Gotoda T. Development of expertise in endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Tech Gastrointest Endosc*. 2011; 13:100-4.

62. Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, Kajimoto N, Ogiyama H, Fukushima Y, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Iishi H, Tatsuta M. Endoscopic Submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy*. 2009; 41(11):923-8.

63. Yamamoto Y, Fujisaki J, Ishiyama A, Hirasawa T, Igarashi M. Current status of training for endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm at cancer institute hospital. *Dig Endosc.* 2012; 24(Suppl. 1):148-53.

64. Flecknell P. *Anestesia de animales de laboratorio*. Zaragosa: s.n., 1998.

65. *Use of experimental animals at John Hopkins University*. 2002.

66. FELASA. Federacion de Asocianciones Europeas de Las Ciencias de Animal de Laboratorio. Recomendaciones para la Eutanasia de los Animales de Experimentacion. Disponível em: <http://www.hulp.es/secal.html>. Acesso em 15 jun 2014.

67 Brunner E, Puri ML. Nonparametric methods in factorial designs. *Statistical Papers*. 2001; 45:1-52.

68. Konietschke F, Bathke AC, Hothorn LA, Brunner E. Testing and estimation of purely nonparametric effects in repeated measures designs. *Comput Stat Data Anal*. 2010; 54:1895-905.

69. Core R, Team. R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2014. Disponível em: <http://www.R-project.org/>. Acesso em: 20 nov 2014.

70. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2011; 25(8):2666-77.

71. Vazquez-Sequeiros E, Miquel DB, Olcina JR, Martín JA, García M, Lucas DJ, Garrido E, González C, Blanco AP, Arnau MR, Buenadicha A, Vicente VM, de Argila CM, Milicua JM. Training model for teaching endoscopic submucosal dissection of gastric tumors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(8):546-52.

72. Greenwald D, Cohen J. Evolution of endoscopic simulators and their applications. *Gastroint Endosc Clin N Am*. 2006; 16(3):386-406.

73. Lucero RS, Zàrate JO, Espinella F, Dávolos J, Apud A, González B. Grosso M. Introducing digestive endoscopy with the"Sim-Prac-EDF y VEE" simulator, other organ models and mannequins: teaching experience in 21 courses attended by 422 physicians. *Endoscopy* 1995; 27(1):93-100.

74. Hochberger J, Neumann M, Hohenberger W, et al. Neuer Endosckopie-Trainer Fur die therapeutische flexible Endosckopie. *Z Gastroenterol*.1997; 1:117-8.

75. Neumann M, Mayer G, Ell C, Felzmann T, Reingruber B, Horbach T, Hohenberger W. The Erlangen Endo-Trainer: life-like simulation for diagnostic and interventional endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy*. 2000; 32(11):906-10.

76. Hochberger J, Matthes K, Maiss J, et al. Training with the compact EASIE biologic endoscopy simulator significantly improves hemostatic technical skill of gastroenterology fellows: a randomized controlled comparison with clinical endoscopy training alone. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(2):204-15.

77. Matthes K, Cohen J, Kochman ML, Cerulli MA, Vora KC, Hochberger J. Efficacy and costs of a one-day hands on EASIE endoscopy simulator train the trainer workshop. *Gastrointe Endosc*. 2005; 62(6):921-7.

78. González N, Blanco PA, Gomez MV, Gamba A, Taullard A, Silveira A, Sanguinetti A, Olano C, Cohen H. Gastric endoscopic submucosal dissection: from animal model to patient. *World J Gastroent*. 2013; 19(45):8326-34.

79. Wagh MS, Waxman I. Animal models for endoscopic simulation. *Gastroint Endoscopy Clin N Am*. 2006; 16(3):451-9.

80. Chaves DM, Gusmon CC, Mestieiri LHM,Moura EGH,Veras MM, Pessorrusso FC, Sakai P. A new technique for performing endoscopic pylorotomy by gastric submucosal tunnel dissection. *Surg Lapar Endosc Percutan Tech*.2014; 24(3):e92-4.

81. Hondo FY. *Estudo experimental comparativo de metodos de dierese tecidual no tratamento endoscópico do diverticulo faringo-esofagico* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 57p.

82. Kim EY, Jeon SW, Kim GH. Chicken soup for teaching and learning ESD. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(21):2618-22.

83. Othman MO, Wallace MB. Endoscopic mucosal resection(EMR) and endoscopic submucosal dissection(ESD) in2011, a Western perspective. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35(4):288-94.

84. Debard ML. The history of cardiopulmonary resucitation. *Ann Emerg Med*. 1980; 9(5):273-5.

85. Drimousis PG, Theodorou D, Toutouzas K, Stergiopoulos S, Delicha EM, Giannopoulos P, Larentzakis A, Katsaragakis S. Advanced trauma life support certified physicians in a non trauma system setting: is it enough? *Ressucitation*. 2011; 82(2):180-4.

86. Mohammad A, Branicki F, Zidan FM. Educational and clinical impact of advanced trauma life support (ATLS) courses: A systematic review. *World J Surg*. 2014; 38(2):322-9.

87. Jayaraman S, Sethi D. Advanced trauma life support training for hospital staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2): CD004173.

88. Camp BN, Parish DC, Andrews RH. Effect of advanced cardiac life support training on resuscitation efforts and survival in a rural hospital. *Ann Emerg Med*. 1997; 29(4):529-33.

89. Berr F, Wagner A, Kiesslich T, Friesenbichler P, Neureiter D. Untutored learning curve to establish endoscopic submucosal dissection on competence level. *Digestion*. 2014; 89(3):184-93.

90. Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H, Azuma T. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus,stomach and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2013; 27(3):1000-8.

91. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito D, Matsuda T, Bhandari P, Emura F, Saito D, Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Dig Endosc*. 2005; 17(1):54-8.

92. Iacopini F, Bella A, Costamagna G, Gotoda T, Saito Y, , Elisei W, Grossi C, Rigato P, Scozzarro A. Stepwise training in rectal and colonic endoscopic submucosal dissection with differentiated learning curve. *Gastroint Endosc*. 2012; 76(6):1188-97.

93. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, et al. Intraoperative bleeding in endoscopic submucosal dissection in the stomach and strategy for prevention and treatment. *Digest Endosc*. 2006; 18:S123-7.

94. Ebi M, Shimura T, Nishiwaki H, Tanaka M, Tsukamoto H, Ozeki K, Sawada T, Mizoshita T, Mori Y, Kubota E, Tanida S, Kataoka H, Joh T. Management of systolic blood pressure after endoscopic submucosal dissection is crucial for prevention of post-ESD gastric bleeding. *Eur Jour of Gastroen and Hepatol*. 2014; 26(5):504-9.

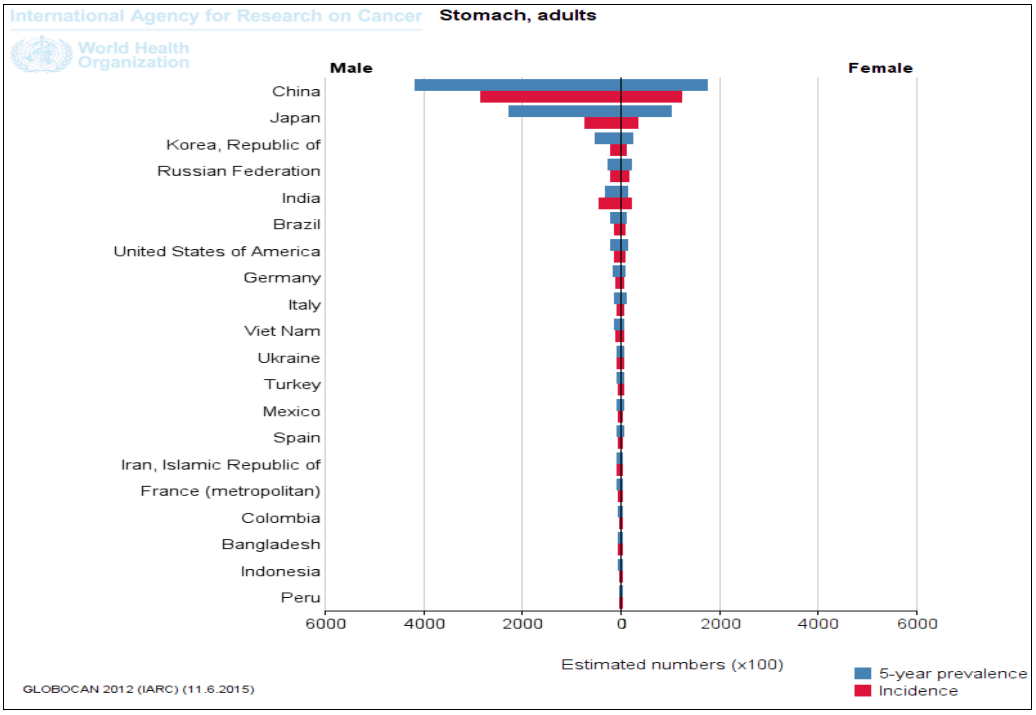
95. Takeuchi T, Ota K, Harada S, Edogawa S, Kojima Y, Tokioka S, Umegaki E, Higuchi K. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13:136-43.

96. Ojima T, Takifuji K, Nakamura M, Iwahashi M, Nakamori M, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Yamaue H. Complications of endoscopic submucosal dissection for gastric noninvasive neoplasia: An analysis of 647 lesions. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014; 24(4):370-4.

97. Choi CW, Kim HW, Kang DH, Kim SJ, Park SB, Cho M, Kim DJ, Hong JB. Clinical outcomes of second-look endoscopy after gastric endoscopic submucosal dissection: predictive factors with high risks of bleeding. *Surg Endosc*. 2014; 28(7):2213-20.

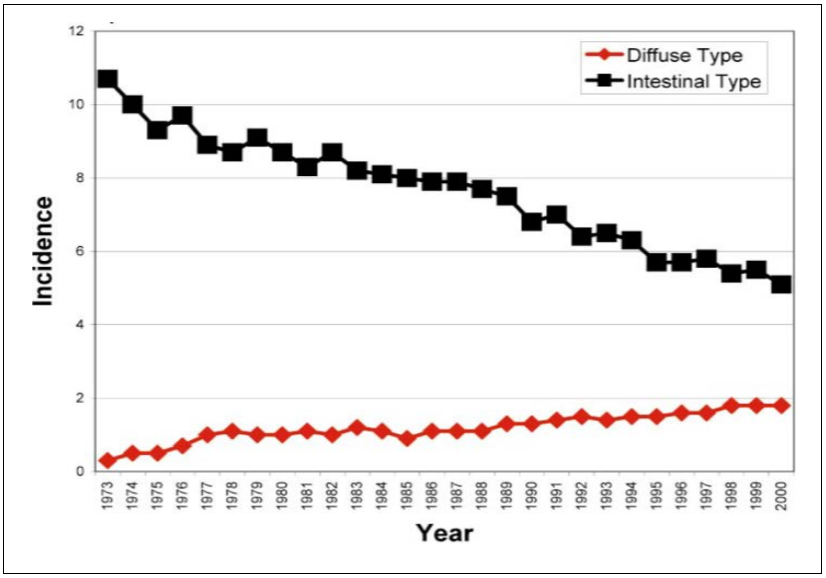
APÊNDICES

Apêndice A - Incidência de Câncer gástrico no mundo (2012)



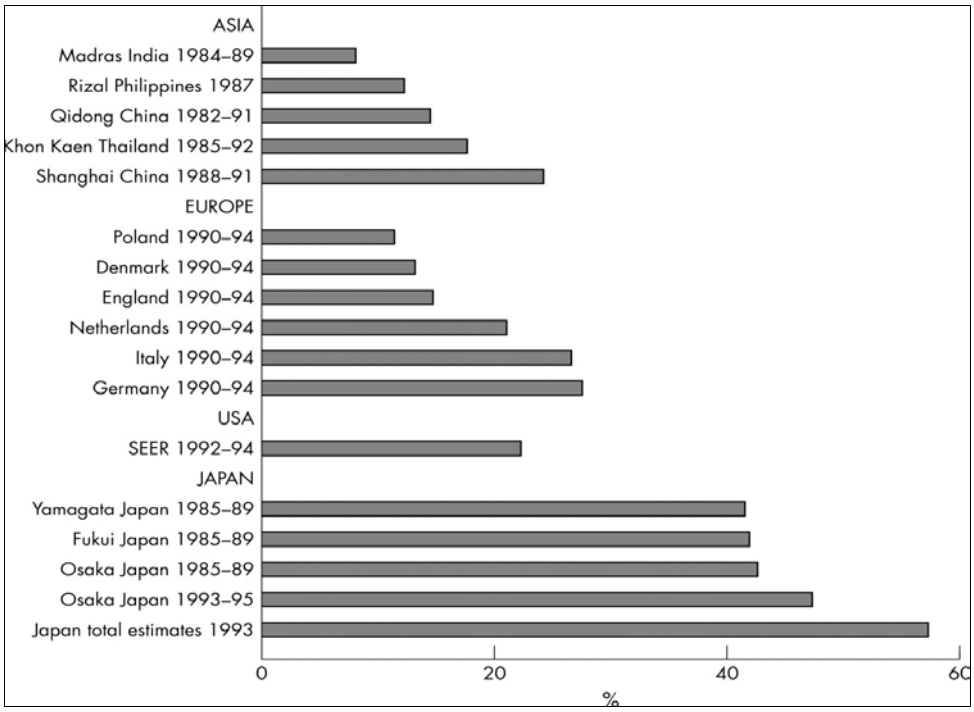
Fonte: Globocan[2].

Apêndice B - Incidência do câncer gástrico difuso e intestinal ao longo de três décadas



Fonte: Henson *et al*.[16]

Apêndice C - Comparações no índice de sobrevida em 5 anos (%) para câncer gástrico



Fonte: Inoue *et al.*[18], Ries *et al.*[92], Sankaranarayanan *et al.*[93], Sant *et al.*[94], Ajiki *et al.*[95] e Oshima *et al.*[96].