JOEL FERNANDEZ DE OLIVEIRA

**Prevenção da estenose de esôfago após
dissecção endoscópica da submucosa: revisão
sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa em Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Joel Fernandez de

Prevenção da estenose de esôfago após dissecação
endoscópica da submucosa : revisão sistemática e
metanálise / Joel Fernandez de Oliveira. -- São
Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Dissecação endoscópica submucosa
2.ESD 3.Estenose esofágica 4.Metanálise 5.Revisão
sistemática

USP/FM/DBD-423/17

*De tudo ficaram três coisas...
A certeza de que estamos começando...
A certeza de que é preciso continuar...
A certeza de que podemos ser
interrompidos antes de terminar...*

*Façamos da interrupção um caminho
novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro!*

Fernando Sabino

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Joel de Oliveira, exemplo de esforço e trabalho.

À minha mãe, Deborah de Oliveira, por seus cuidados e paciência.

À meus avós Jorge de Oliveira e Glória de Oliveira pela valia durante minha graduação.

À minha namorada, Fernanda Garcia Sales, por seu apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Ivan Cecconelo, Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque e Flair Carrilho que, juntos, formam a base do Departamento de Gastroenterologia e asseguram condições para o fortalecimento da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux De Moura, que além de diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e orientador é um exemplo de trabalho e dedicação, minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, sempre presente, pelo incentivo constante à pesquisa.

Ao Dr. Wanderlei Marques Bernardo, por abrir as portas da revisão sistemática e metanálise, possibilitando a realização deste e de outros trabalhos.

Ao Dr Gustavo Andrade de Paula, pelas orientações e incentivo acadêmico, meus sinceros agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf Filho que além de um exemplo acadêmico, cedeu algumas das figuras desta tese.

Aos colegas e amigos de Residência Médica em Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, Ana Carolina Strake Navarro, André Kondo, Benilton Batista de Souza, Carolina Eliane Reina Forster, Cíntia Moraes Lima dos Santos, Débora da Costa Vieira Albers, Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Ernesto Quaresma Mendonça, Fábio Alberto Castillo Bustamante, Felipe Iankelevich Baracat, Flávio Hiroshi Ananias Morita, Gustavo Luís Rodela Silva, Hércio Cardoso Gomes, José Gonçalves Pereira Bravo, Júlio César Martins Aquino, Leonardo Zorrón Cheng Tao Pu, Mariana Iennaco de Siqueira Campos, Marianny Nazareth Sulbaran Nava, Marina Lordello Passos, Maurício Kazuyoshi Minata, Mileine Valente de Matos, Murilo Folharini Catalano, Nádia Korkischko, Priscilla Cavalheiro

Bonifácio, Renata Nobre Moura, Rodrigo Silva de Paula Rocha, Silvia Lúcia Alves de Lima e Vinicius Leite de Castro, pelo apoio e ajuda constantes.

À equipe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Prof.^a Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Dr. Carlos Kiyoshi Furuya Júnior, Dr. Christiano Makoto Sakai, Dra. Caterina Maria Pia Simioni Pennacchi, Dr. Dalton Marques Chaves, Dr. Edson Ide, Dra. Elisa Ryoka Baba, Dra. Eunice Komo Chiba, Prof. Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, Dr. Gustavo de Oliveira Luz, Dra. Jeane Martins Melo, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Kengo Toma, Dr. Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri, Dr. Marcelo Magno de Freitas Sousa, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos, Dr. Nelson Tomio Miyajima, Dr. Renato Baracat, Dr. Róbson Kiyoshi Ishida, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sebastião Alves Dantonio, Dr. Sérgio Barbosa Marques, Dr. Sérgio Eiji Matuguma, Dr. Sérgio Shiguetsoshi Ueda, Dr. Sônia Nádia Fylyk, Dr. Spencer Cheng, Dr. Thiago Ferreira de Souza, Dr. Tomazo Antônio Prince Franzini e Dr. Toshiro Tomishige

À equipe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Prof.^a Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Dr. Bruno da Costa Martins, Dra. Carla Cristina Gusmon, Dra. Caterina Maria Pia Simioni Pennacchi, Dr. Fabio Shiguehissa Kawaguti, Dr. Gustavo Andrade de Paulo, Dr. Luciano Henrique Lenz Tolentino, Dr. Mauricio Paulin Sorbello, Dr. Marcelo Simas de Lima, Dr. Ricardo Sato Uemura e Dr. Sebastian Geiger.

Aos funcionários da enfermagem, da secretaria e da recepção do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos funcionários da enfermagem, da secretaria e da recepção do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Vilma Libério, secretaria da Pós-graduação do programa Ciências em

Gastroenterologia, pela disponibilidade, paciência e orientações.

Aos pacientes e a todos os profissionais, dos diversos Institutos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo e minha formação profissional.

Esta dissertação 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 OBJETIVO	17
3 MÉTODOS.....	19
3.1 Protocolo e Registro	20
3.2 Critérios de Elegibilidade	20
3.3 Fontes de Informação	21
3.4 Estratégia de Busca	21
3.5 Seleção de Estudos	23
3.6 Processo de Coleta de Dados	23
3.7 Itens de Dados	24
3.8 Risco de Vieses em Estudos Individuais	24
3.9 Análises Estatísticas	25
3.10 Síntese de Resultados	25
3.11 Risco de Vieses nos Estudos	26
3.12 Análise Adicional	27
4 RESULTADOS	29
4.1 Seleção de estudos	30
4.2 Características dos Estudos	32
4.3 Risco de Vieses em Estudos Individuais	36
4.4 Resultado Individual dos Estudos	37
4.5 Síntese de Resultados	39
5 DISCUSSÃO	53
6 LIMITAÇÕES	60
7 CONCLUSÕES	62
8 ANEXOS	64
9 REFERÊNCIAS.....	72
APÊNDICES.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARA	- Aumento do Risco Absoluto
BIREME	- Biblioteca Regional de Medicina
CAT	- Software de Avaliação Crítica de Tópicos (<i>Software Critically Appraised Topic</i>)
Chi ²	- Chi-quadrado (χ^2)
CEC	- Carcinoma Epidermóide
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	- Central de Registros de Estudos Controlados da Cochrane (<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
CINAHL	- Índice Cumulativo de Literatura de Enfermagem e Saúde (<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>)
DE	- Dilatação Endoscópica
DEB	- Dilatação Endoscópica com Balão
DSG	- Dilatação com Sondas de Savary-Guilliard
ESD	- Dissecção Endoscópica Submucosa (<i>Endoscopic Submucosal Dissection</i>)
EBSCO	- Empresa Elton Bryson Stephens (<i>Elton Bryson Stephens Company</i>)
EMBASE	- Base de Dados da Excerpta Medica (<i>Excerpta Medica dataBASE</i>)
EMR	- Ressecção Endoscópica Mucosa (<i>Endoscopic Mucosal Ressection</i>)
I ²	- Heterogeneidade de Higgins
IC	- Intervalo de Confiança
LILACS	- Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
MEDLINE	- Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica Online (<i>Medical Literature Analysis and</i>

	<i>Retrieval System Online)</i>
NBI	- Imagem em Banda Estreita (<i>Narrow Band Image</i>)
NNH	- Número Necessário para Causar Dano (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	- Número Necessário para Tratar
non-RCT	- Ensaio Clínico Não Randomizado (<i>non-Randomized Clinical Trial</i>)
PET	- Tomografia por Emissão de Pósitrons (<i>Positron emission tomography</i>)
PRISMA	- Itens de Relatórios Preferenciais para Revisão Sistemática e Meta-Análises (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>)
PROSPERO	- Registro Internacional e Prospectivo de Revisões Sistemáticas (<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>)
RAC	- Risco Absoluto no Controle
RAI	- Risco Absoluto na Intervenção
RCT	- Ensaio Clínico Randomizado (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
RevMan	- Revisor Principal (<i>Review Manager</i>)
RRA	- Redução do Risco Absoluto
SCOPUS	- Base de Dados da Elsevier
SIGN	- Rede Intercontinental de Diretrizes da Escócia (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
TC	- Tomografia Computadorizada
vs	- Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem endoscópica de lesão superficial em esôfago não corada ao lugol	8
Figura 2 – Lesão superficial em esôfago demarcada para realização de ESD	8
Figura 3 – Aspecto após ressecção circunferencial pela técnica ESD	9
Figura 4 – Margem proximal da ressecção circunferencial	9
Figura 5 – Aspecto da lesão circunferencial ressecada	10
Figura 6 – Peça corada ao lugol e esticada em cortiça	10
Figura 7 – Imagem endoscópica 2 semanas após a ESD; sem indícios de estenose	11
Figura 8 – Imagem endoscópica 4 semanas após a ESD; presença de estenose.....	11
Figura 9 – Cateter tipo balão para dilatação	12
Figura 10 – Dilatação com balão de estenose de esôfago após ESD	12
Figura 11 – Aspecto endoscópico após dilatação com balão.....	13
Figura 12 – Sonda de dilatação de Savary-Guilliar.....	13
Figura 13 – Imagem endoscópica após dilatação com sondas de Savary-Guilliar	14
Figura 14 – Aspecto endoscópico após 24 sessões de dilatação e 7 meses após ESD; ausência de estenose à passagem do aparelho de 9,8 mm.....	14
Figura 15 – Estratégia de busca	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sumário das características dos estudos incluídos	33
Tabela 2 – Medidas de qualidade dos estudos analisados - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Newcastle-Ottawa e JADAD – Medidas de vieses.....	36
Tabela 3 – Risco de estenose nas diferentes terapias	37
Tabela 4 – Número de dilatações para tratamento da estenose	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas.....	39
Gráfico 2 – Distribuição dos sete estudos sobre a taxa de estenose após ESD esofágica com diferentes terapias.....	40
Gráfico 3 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas (excluído valor atípico).	41
Gráfico 4 – Distribuição dos seis estudos sobre a taxa de estenose após ESD esofágica com diferentes terapias (excluído valor atípico)	41
Gráfico 5 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos randomizados.....	42
Gráfico 6 – Distribuição dos três estudos randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágica.	42
Gráfico 7 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos não randomizados.	43
Gráfico 8 – Distribuição dos quatro estudos não randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágica.....	43
Gráfico 9 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos não randomizados (excluído valor atípico).....	44
Gráfico 10 – Distribuição dos três estudos randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágica (excluído valor atípico)	45
Gráfico 11 – Número de dilatações endoscópicas com balão para resolução da estenose de esôfago após ESD nas diferentes terapias preventivas	46
Gráfico 12 – Distribuição dos dois estudos sobre número de dilatações endoscópicas com balão, para resolução da estenose de esôfago após ESD com diferentes terapias preventivas	46
Gráfico 13 – Taxa complicação após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas.....	48

Gráfico 14 – Distribuição dos seis estudos sobre a taxa de complicação após ESD esofágica com diferentes terapias para prevenção de estenose	48
Gráfico 15 – Taxa complicação após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos randomizados.....	49
Gráfico 16 – Distribuição dos três estudos randomizados sobre a taxa de complicação após ESD esofágica com diferentes terapias para prevenção de estenose	49
Gráfico 17 – Taxa complicação após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos não randomizados .	50
Gráfico 18 – Distribuição dos três estudos não randomizados sobre a taxa de complicação após ESD esofágica com diferentes terapias para prevenção de estenose.....	50
Gráfico 19 – Taxa de estenose após ESD esofágica utilizando injeção de corticoide	51
Gráfico 20 – Distribuição dos três estudos sobre estenose esofágica após ESD utilizando corticoide injetável.....	51

RESUMO

Oliveira JF. *Prevenção da estenose de esôfago após dissecação endoscópica submucosa: revisão sistemática e metanálise* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: A dissecação endoscópica submucosa (ESD) de neoplasias superficiais extensas de esôfago pode evoluir com altas taxas de estenose pós operatória, resultando em uma importante piora na qualidade de vida. Diversas terapias estão disponíveis para prevenir essa complicação. Entretanto, até o momento, nenhuma revisão sistemática e metanálise foram realizadas para avaliar esses resultados. **Métodos:** Uma revisão sistemática e metanálise foram realizadas utilizando as bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Cochrane, LILACS, Scopus e CINAHL. Ensaios clínicos e estudos observacionais foram pesquisados de março de 2014 a fevereiro de 2015. Os termos pesquisados foram: *endoscopy*, *ESD*, *esophageal stenosis*, e *esophageal stricture*. Três estudos retrospectivos e quatro prospectivos (três randomizados) foram selecionados. Um total de 249 pacientes com diagnóstico de neoplasia superficial de esôfago, submetidos a ESD de pelo menos dois terços da circunferência do órgão foram incluídos. Foram selecionados estudos comparando diversas técnicas para prevenir a estenose de esôfago após extensa ESD. **Resultados:** Foram realizadas diferentes metanálises com ensaios clínicos randomizados (RCT), ensaios clínicos não randomizados (non-RCT) e uma análise global. Nos RCT (três estudos, n=85), a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose (diferença de risco = - 0,36, IC 95% - 0,55 a - 0,18, $p = 0,0001$). Dois estudos (um randomizado e um não randomizado, n = 55) demonstraram que a terapia preventiva diminui o número médio de dilatações (diferença média = - 8,57, IC 95% - 13,88 a - 3,25, $p < 0,002$). Não houve diferenças significativas em três RCT em relação à taxa de complicações entre pacientes submetidos à terapia preventiva e aqueles não submetidos (diferença

de risco = 0,002, IC 95% -0,09 a 0,14, $p = 0,68$). **Conclusão:** O uso da terapia preventiva após extensa ESD no esôfago, reduz o risco de estenose e o número de dilatações endoscópicas para resolução da estenose, sem aumentar o número de complicações.

Descritores: Dissecção endoscópica submucosa; ESD; estenose esofágica, metanálise, revisão sistemática.

ABSTRACT

Oliveira JF. *Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: systematic review and meta-analysis* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2017.

Background: Endoscopic submucosal dissection (ESD) of extensive superficial cancers of the esophagus may progress with high rates of postoperative stenosis, resulting in significant decrease in quality of life. Several therapies are performed to prevent this complication. However, they have not yet been compared in a systematic review. **Methods:** A systematic review of the literature and meta-analysis were performed using the Medline, Embase, Cochrane, LILACS, Scopus, and CINAHL databases. Clinical trials and observational studies were searched from March 2014 to February 2015. Search terms included: endoscopy, endoscopic submucosal dissection, esophageal stenosis, and esophageal stricture. Three retrospective and four prospective (3 randomized) cohort studies were selected. They involved 249 patients with superficial esophageal neoplasia who underwent ESD of at least two-thirds of the circumference. We grouped trials comparing different techniques to prevent esophageal stenosis post-ESD. **Results:** Were realized different meta-analyses on randomized clinical trials (RCT), non-RCT, and global analysis. In RCT (3 studies, n=85), preventive therapies decreased the risk of stenosis (risk difference = -0.36, 95% CI= -0.55 to -0.18, p = 0.0001). Two studies (1 randomized, 1 non-randomized, n = 55) showed that preventive therapies lowered the average number of endoscopy dilatations (mean difference = -8.57, 95% CI = -13.88 to -3.25, p < 0,002). There were no significant differences in the 3 RCT studies (n=85) with regards to complication rates between patients with preventive therapies and those without (risk difference = 0.02, 95% CI = -0.09 to 0.14, p = 0.68).

Conclusion: The use of preventive therapies after extensive ESD of the esophagus reduces the risk of stenosis and the number of endoscopic dilatations for resolution of stenosis without increasing the number of complications.

Descriptors: endoscopy submucosal dissection, ESD, esophageal stenosis, esophageal stricture, meta-analysis, systematic review.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de esôfago é o 8º tipo de câncer mais comum e a 6ª maior causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo (Herszényi *et al.*, 2010). A taxa de sobrevivência após 5 anos gira em torno de 15 a 25 %, sendo que os melhores resultados são encontrados nos casos em que o diagnóstico é precoce (Pennathur *et al.*, 2013).

O carcinoma epidermóide (CEC) ainda é o subtipo predominante mundialmente. No entanto, na Europa ocidental, nos Estados Unidos, na Austrália e no Reino Unido existe uma preponderância do adenocarcinoma, sendo que o CEC passou a ser o segundo mais prevalente (Pennathur *et al.*, 2013). As áreas com maiores taxas de CEC são Turquia, Irã, Cazaquistão, China e sudeste da África, apresentando incidências anuais de até 22 casos a cada 100.000 habitantes (Zhang *et al.*, 2012).

Os fatores de risco são diferentes entre os dois subtipos mais comuns. Os principais fatores de risco para o CEC são: sexo masculino, cor negra, tabagismo, etilismo, ingestão de bebidas muito quentes, alimentos ricos em nitritos e nitratos (conservantes), cereais, mate e fungos nos alimentos. As principais afecções predisponentes são o megaesôfago (Lacerda *et al.*, 2017; Ide *et al.*, 2013; Pinotti *et al.*, 1994), a estenose cáustica (Pennachi *et al.*, 2017) e mais raramente a tilose, a síndrome de Plummer-Vinson e os divertículos esofágicos. Além disso pacientes com CEC de cabeça e pescoço, em especial

devido a semelhança de fatores de risco (tabagismo e etilismo), tem uma importante correlação com CEC de esôfago (Ide *et al.*, 2011). Os principais fatores de risco para o adenocarcinoma são: sexo masculino, cor branca, doença do refluxo gastroesofágico, obesidade e esôfago de Barret. (Domper Arnal *et al.*, 2015; Cecconello *et al.*, 2008).

A neoplasia de esôfago é um importante problema de saúde pública devido à sua alta mortalidade em decorrência do diagnóstico tardio. Diversos programas de rastreio precoce (Spechler e Souza, 2014; Garside *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2005) foram realizados. Entretanto, seus resultados divergentes e a dificuldade em demonstrar efetividade com relação aos custos impossibilitaram a padronização de um protocolo. Porém em grupos especiais como tabagistas e etilistas do sexo masculino com mais de 50 anos, pacientes com megaesôfago, estenose cáustica, esôfago de Barret ou antecedentes de neoplasia de cabeça e pescoço, a realização de endoscopias de rotina tem importante papel, vistos as taxas de detecção neoplasia de esôfago de 1,1 a 16,2 % (Cecconello *et al.*, 2008). Do ponto de vista prático, a endoscopia digestiva alta é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da neoplasia esofágica. Essa deve ser realizada nos pacientes com doença do refluxo prolongada, nos casos de dispepsia refratária, disfagia, ou dor torácica atípica (Shah e Gerdes, 2015).

Com o advento da endoscopia de alta definição, houve um incremento na diferenciação da mucosa normal do epitélio alterado possibilitando, assim, a realização de biópsias mais efetivas. Pode-se, também, associar o uso da tecnologia de imagem em banda estreita com filtros ópticos (*narrow band*

image - NBI). Esse recurso permite restringir a banda eletromagnética do feixe luminoso, gerando uma imagem mais detalhada da superfície mucosa, assim como da rede capilar (Gono *et al.*, 2004). O NBI demonstrou um implemento no diagnóstico da displasia de alto grau, com sensibilidade e especificidade maiores que 90%, através da identificação de irregularidades da mucosa e da microvascularização (Mannath *et al.*, 2010). Outra importante técnica para auxiliar no diagnóstico precoce é a utilização da cromoscopia convencional, que consiste na aplicação de corantes ou pigmentos que tornam mais nítidas as alterações da superfície da mucosa. O corante mais utilizado em esôfago é a solução de Lugol a 2%, por possuir uma afinidade pelo glicogênio do epitélio escamoso não queratinizado. Assim, áreas não coradas estão associadas à depleção de glicogênio, como no caso da esofagite, displasia ou câncer precoce. A cromoscopia com Lugol demonstrou uma sensibilidade de 91 a 100% e uma especificidade de 40 a 95% na detecção do carcinoma epidermóide (Dawsey *et al.*, 1998). Quando comparados, o NBI e o Lugol apresentam resultados semelhantes na detecção do CEC precoce de esôfago (Ide *et al.*, 2011), inclusive no rastreio de pacientes com acalasia (Ide *et al.*, 2013) e estenose caústica (Pennachi *et al.*, 2017). Em recente revisão sistemática e metanálise que incluiu 18 estudos em um total de 1911 pacientes, o NBI apresentou a mesma taxa de detecção de displasia de alto grau e carcinoma epidermóide de esôfago comparado ao lugol. No entanto, com relação à diferenciação entre displasia de alto grau e carcinoma epidermóide de outras alterações da mucosa esofágica, o NBI foi superior ao lugol (Morita *et al.*, 2017).

O estadiamento pré-operatório é essencial para direcionar o tratamento da neoplasia de esôfago. Após o diagnóstico inicial através das biópsias endoscópicas, estes pacientes devem ser submetidos a uma tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome para a avaliação loco- regional e detecção de metástases a distância. Apesar da TC não apresentar boa acurácia para o estadiamento T, na avaliação linfonodal apresenta sensibilidade de 47 a 82% e especificidade de 25 a 92%. A complementação com a tomografia por emissão pósitrons (PET) pode diagnosticar metástases ocultas em 10 a 20% dos casos em que exames prévios eram normais. Os pacientes sem evidências de metástases a distância, também deverão ser submetidos a uma ecoendoscopia. A acurácia média desse método para o estágio T varia entre 72 e 76% (Shah e Gerdes, 2015). Com a utilização da minissonda de 30 MHz, a acurácia na diferenciação da lesão intramucosa daquela com invasão submucosa chega a 90% (Maluf-Filho *et al.*, 2002).

Segundo as diretrizes da Sociedade Japonesa do Esôfago, as neoplasias intraepiteliais de alto grau, incluindo o carcinoma de células escamosas não invasivo (carcinoma *in situ*, m1) e carcinoma intramucoso invasivo limitado à lâmina própria (m2) sem invasão angiolinfática ou metástases a distância são consideradas indicações absolutas de ressecção endoscópica (Kuwano *et al.*, 2007). Lesões mais profundas, acometendo a muscular da mucosa (m3) e até 200 µm da submucosa (sm1) são consideradas indicações expandidas, pois apresentam uma probabilidade de metástase linfonodal entre 10% e 15% (Endoscopic Classification Review Group., 2005; Participants in the Paris Workshop., 2003).

A ressecção endoscópica de neoplasias esofágicas superficiais é

amplamente utilizada como alternativa à esofagectomia pois é menos invasiva, além de apresentar bons resultados clínicos (Katada *et al.*, 2003; Chennat *et al.*, 2009). Em comparação com a esofagectomia, os pacientes submetidos à ressecção endoscópica apresentam menor tempo de internação, menor incidência de complicações e melhor qualidade de vida a longo prazo (Repici *et al.*, 2010; Neuhaus, 2009). Entretanto quando avaliada sobrevida após 5 anos, recente revisão sistemática que incluiu 12 estudos, demonstra que a terapia cirúrgica é superior, apesar do viés de seleção dos trabalhos selecionados (Bustamante *et al.*, 2016).

A ressecção endoscópica pode ser realizada através de duas técnicas, a mucosectomia (EMR) e a dissecação endoscópica da submucosa (ESD), ambas desenvolvidas no Japão para o tratamento de neoplasias precoces do trato gastrointestinal.

Até hoje, a mucosectomia ainda é amplamente utilizada por ser menos invasiva, ter baixo custo e apresentar maior tolerância do paciente. No entanto, quando utilizada para ressecções extensas, dificulta a avaliação das margens histológicas do espécime, comprometendo a definição do risco de metástase linfonodal. Além disso, a mucosectomia em múltiplos fragmentos (*piecemeal*), apresenta maiores taxas de recorrência local (Guo *et al.*, 2014).

Com o intuito de remover extensas lesões em um único bloco, na década de 90, foi desenvolvida a ESD. Inicialmente descrita por Gotoda *et al.* para ressecções em reto foi, posteriormente, adaptada para lesões gástricas e esofágicas.

Afim de se comparar ambas as técnicas, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise que reuniu 8 estudos e 1080 pacientes com

neoplasia superficial de esôfago. A ESD obteve maiores taxas de ressecção em monobloco (97,1% vs 49,3%) e ressecções curativas (92,3% vs 52,7%) em comparação com a EMR. No entanto, tempo de procedimento (diferença média de 44,72 minutos) e taxa de perfuração (*Odds ratio* de 2,19) foram maiores no grupo ESD. Com relação à taxa de estenose ($p = 0,59$) e sangramento pós procedimento ($p = 0,65$), não houve diferenças significativas entre as técnicas (Guo *et al.*, 2014).

Apesar dos benefícios do tratamento endoscópico, devido ao formato estreito e oco do esôfago, a cicatrização de uma úlcera que ocupa dois terços ou mais da circunferência do órgão pode resultar na formação de uma estenose significativa (Ono *et al.*, 2009). Assim, as taxas de estenose de esôfago após ressecções endoscópicas extensas ou mesmos circunferências de neoplasia superficiais podem ser extremamente altas, variando entre 88 e 100% (Katada *et al.*, 2003; Ono *et al.*, 2009; Isomoto *et al.*, 2011).

As figuras 1 a 14 ilustram um caso de ESD extenso em esôfago, bem como seu seguimento evoluindo com estenose e os métodos de dilatação empregados para tratamento da mesma.

Figura 1 – Imagem endoscópica de lesão superficial em esôfago não corada ao lugol [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 2 – Lesão superficial em esôfago demarcada para realização de ESD [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 3 – Aspecto após ressecção circunferencial pela técnica ESD [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 4 – Margem proximal da ressecção circunferencial [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 5 – Aspecto da lesão circunferencial ressecada [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 6 – Peça corada ao lugol e esticada em cortiça [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 7 – Imagem endoscópica 2 semanas após a ESD; sem indícios de estenose [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 8 – Imagem endoscópica 4 semanas após a ESD; presença de estenose [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 9 – Cateter tipo balão para dilatação endoscópica

Figura 10 – Dilatação com balão de estenose de esôfago após ESD [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 11 – Aspecto endoscópico após dilatação com balão [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 12 – Sonda de dilatação de Savary-Guilliard

Figura 13 – Imagem endoscópica após dilatação com sondas de Savary-Guillierd [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Figura 14 – Aspecto endoscópico após 24 sessões de dilatação e 7 meses após ESD; ausência de estenose à passagem do aparelho de 9,8 mm [imagem cedida por: Fauze Maluf Filho]

Diversos métodos profiláticos para reduzir a taxa de estenose são utilizados. Entretanto, a literatura é carente de uma avaliação quantitativa formal de qualidade, como uma revisão sistemática, para que se obtenha a resposta dessa dúvida clínica.

Com a importância da medicina baseada em evidência, a revisão sistemática e metanálise têm se tornado uma prática fundamental. Elas sintetizam uma grande quantidade de informações científicas, muitas vezes até contraditórias. Essa prática também é utilizada pelos formuladores de políticas de saúde e gestores de serviços de saúde. Além disso, pode servir como ponto de partida para o projeto de um ensaio clínico inédito.

Nesse tipo de revisão há uma série de protocolos rígidos, utilizados de forma a padronizar a metodologia proposta e garantir o melhor nível de evidência disponível. Difere da revisão narrativa, onde a seleção e a interpretação dos artigos podem ficar sujeitas à subjetividade dos autores. (Moher *et al.*, 2010).

A metanálise é uma técnica estatística, desenvolvida para integrar resultados de dois ou mais estudos independentes, dentro de uma revisão sistemática (Moses *et al.*, 1993). É importante não confundir revisão sistemática, que consiste em todo método utilizado para avaliar determinada dúvida clínica, com metanálise, que é uma ferramenta estatística disponível para este fim.

Revisões sistemáticas e metanálises são a principal diretriz que orientam as práticas da medicina baseada em evidência. Elas podem obter, se a literatura fornecer dados, o maior nível de evidência científica disponível

[Anexo E]. Justamente por tamanha força, este tipo de estudo sempre deve ser avaliado de forma crítica.

2 OBJETIVO

Nosso objetivo é revisar sistematicamente e comparar as diversas terapias profiláticas disponíveis para prevenir a estenose de esôfago pós ESD avaliando:

- Redução do risco de estenose
- Diminuição do número de sessões de dilatação para tratamento da estenose
- Número de complicações

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática e a metanálise da literatura foram registradas no “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO¹) do Centro de Revisões e Disseminação (“Centre for Reviews and Dissemination”) da Universidade de York (Inglaterra) sob o número CRD42014015626. Foram conduzidas de acordo com as recomendações do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA).

3.2 Critérios de Elegibilidade

a) Tipos de estudos: Ensaios clínicos e estudos observacionais foram pesquisados e selecionados. Inicialmente, não houve qualquer restrição quanto ao idioma ou data de publicação.

b) Tipos de participantes: Pacientes submetidos a ESD de esôfago acometendo pelo menos dois terços da circunferência do órgão.

c) Tipos de intervenção: Foram selecionados estudos que utilizaram diferentes técnicas para prevenir ou tratar estenose esofágica pós ESD. Não houveram restrições com relação às diferentes modalidades de tratamento no braço terapêutico.

d) Tipos de medidas de resultado: Os principais resultados avaliados

¹ PROSPERO. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

foram taxa de estenose, número de dilatações endoscópicas (DE) para tratamento da estenose e número de complicações. Estenose foi definida como disfagia para sólidos ou impossibilidade de transpor a área com endoscópio padrão (>8,8 mm) após ESD. Complicações foram classificadas como maiores (que resultaram em óbito ou necessitaram de tratamento cirúrgico) e menores (sangramento após ESD que necessitou de terapia hemostática, perfuração / pneumomediastino resolvido com tratamento conservador, e migração de prótese).

3.3 Fontes de Informação

Os estudos foram identificados pela pesquisa de bases eletrônicas de dados e por meio das referências de artigos. A pesquisa foi realizada no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE²), Cochrane e LILACS [via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)], Base de dados da Elsevier (Scopus), e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) [via Elton Bryson Stephens Company (EBSCO³)]. A última pesquisa foi realizada em 2 de fevereiro de 2015.

3.4 Estratégia de Busca

A pesquisa seguiu as diretrizes do PRISMA.

² EMBASE. Disponível em: < <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

³ EBSCO. Disponível em: <<https://www.ebsco.com/>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

A busca foi realizada através do método “P. I. C. O.”, onde:

- P representa População;
- I significa Intervenção;
- C representa Comparação;
- O significa “*Outcomes*” ou Desfechos.

Estratégia de busca utilizada na base de dados MEDLINE:

“(Endoscopy OR endoscopic submucosal dissection OR ESD) AND ((Esophageal Stenosis OR esophageal stricture OR (Constriction, pathologic AND Esophagus) OR (Stenosis AND Esophagus)) AND (Prednisolone OR Dilatation OR Triamcinolone OR Glucocorticoids OR balloon)”

Como parte do processo, a estratégia de busca do MEDLINE foi revisada por outro investigador.

Estratégia de busca utilizada na base de dados EMBASE:

“(Endoscopy OR endoscopic submucosal dissection OR ESD) AND ((Esophageal Stenosis OR esophageal stricture OR (Constriction, pathologic AND Esophagus) OR (Stenosis AND Esophagus)) AND (Prednisolone OR Dilatation OR Triamcinolone OR Glucocorticoids OR balloon).”

Estratégia de busca utilizada nas base de dados Cochrane, LILACS, Scopus e CINAHL:

“esophageal, endoscopy submucosal dissection, stenosis.”

“Busca cinzenta” na literatura:

As referências bibliográficas de diversos artigos relacionados ao tema da revisão sistemática também foram alvo de buscas.

3.5 Seleção de Estudos

A avaliação de elegibilidade e a seleção dos artigos foram realizadas de forma independente, padronizada e não cega, por dois revisores. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Para resumir o processo de seleção dos estudos, foi adaptado o Diagrama de Fluxo PRISMA (Liberati *et al.*, 2009).

3.6 Processo de Coleta de Dados

O método de extração das informações de cada estudo incluído consistiu na coleta de dados anotados em fichas, depois da leitura do artigo. Um *checklist* baseado na “Scottish Intercollegiate Guidelines Network” (SIGN) foi obtido do site www.sign.ac.uk [Anexo A]. Os dados relevantes foram, então, extraídos de cada estudo, utilizando um formulário padronizado de extração de dados [Anexo B]. Um revisor fez a extração dos dados dos estudos e um segundo autor checkou os dados extraídos. Divergências foram resolvidas através de discussões entre os dois revisores.

3.7 Itens de Dados

Os artigos selecionados incluíram pacientes com neoplasias superficiais de esôfago que foram submetidos à ESD de pelo menos dois terços da circunferência esofágica. Os estudos incluídos também avaliaram alguma técnica terapêutica para prevenir a estenose pós-operatória. Todos os métodos de intervenção foram incluídos. Os resultados obtidos foram: taxa de estenose, número de dilatações para tratamento da estenose e número de complicações.

3.8 Risco de Vieses em Estudos Individuais

Para verificar a validade dos estudos elegíveis, dois revisores, trabalhando de forma independente e com confiabilidade adequada, mediram o risco de vieses através da “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” [Anexo C] para os estudos de coorte não randomizados; a escala JADAD [Anexo D] para os estudos randomizados e o checklist da “Scottish Intercollegiate Guidelines” [Anexo A] para avaliação de ambos.

Os tópicos avaliados pela escala Newcastle foram: representatividade da coorte exposta, seleção adequada da coorte não exposta, evidência da exposição, demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo, possibilidade de comparação das coortes com relação ao seu desenho, resultado e seguimento. A avaliação crítica dos ensaios incluídos deve obter uma pontuação ≥ 7 de um máximo de 9. Os níveis de evidência foram classificados de acordo com o “Oxford Center for Evidence-based Medicine”. Os tópicos avaliados pela escala JADAD são:

randomização, cegamento duplo e descrição de perdas. Uma avaliação crítica de trabalhos selecionados deve apresentar uma nota ≥ 2 de um máximo de 5 pontos. Estas informações foram incluídas na síntese dos dados.

3.9 Análises Estatísticas

A análise da diferença de risco de estenose foi o desfecho principal avaliado. Foram analisados dados sobre a redução do risco absoluto (RRA) ou aumento do risco absoluto (ARA) e o número necessário para tratar (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH). A mensuração dos desfechos secundários foi realizada com relação ao número de dilatações para o tratamento da estenose e ao número de complicações. Os valores extraídos dos estudos como número absoluto, ou média com desvio padrão, foram submetidos a uma metanálise, mas devido à heterogeneidade dos estudos, quando esses dados não são fornecidos, sua metanálise não pode ser realizada. Para todos os cálculos estatísticos foi utilizado um intervalo de confiança (IC) de 95%.

3.10 Síntese de Resultados

A análise foi realizada utilizando o software Review Manager (RevMan) 5.3, obtido no site da “Cochrane Informatics & Knowledge Management Department”⁴, computando a diferença de riscos das variáveis dicotômicas

⁴ Cochrane informatics & Knowledge Management Department. *Review Manager (RevMan)*. Disponível em: <<http://tech.cochrane.org/revman>>.

utilizando modelos de efeito fixo e fornecendo seus respectivos diagramas, denominados *forest plot*, ou gráficos em floresta. Os dados das diferenças de risco e os IC de 95% para cada desfecho foram calculados a partir dos dados extraídos, utilizando o teste de Mantel-Haenszel. A inconsistência (heterogeneidade) foi quantificada e reportada utilizando o teste de Chi-quadrado (χ^2) e pelo método Higgins, denominado I^2 . As vantagens do método Higgins são que não depende intrinsecamente do número de estudos e é acompanhada de um intervalo de incerteza. Os dados de RRA ou ARA, e NNT ou NNH foram obtidos para validade e aplicabilidade utilizando o software “Critically Appraised Topic” (CAT)⁵.

Os níveis de evidência, de acordo com o Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (“Oxford Centre for Evidence-based Medicine”) (CEBM, 2009), foram obtidos [Anexo E]. Essas informações foram aplicadas subsequentemente na discussão.

3.11 Risco de Vieses nos Estudos

O viés de publicação é a influência sobre o que é susceptível de ser publicado a partir do que está disponível na literatura para ser publicado. Ocorre, habitualmente, porque tanto o autor como o editor, apresentam resistências em publicar estudos com resultados negativos.

Para reduzir a possibilidade de viés de publicação, as fontes de busca devem ser ampliadas ao máximo. Uma forma estatística de avaliar o viés de

⁵ Critically Appraised Topic. CATMaker. Disponível: <<http://www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators>>

publicação é pelo uso do gráfico *funnel plot* ou gráfico em funil. Esse gráfico tem como conceito que o tamanho da amostra é o mais forte indício do viés de publicação. Tendo em vista que a simetria gerada nesse gráfico pode ser avaliada objetivamente por meio de métodos estatísticos (Egger, 1998), se encontrada aparência assimétrica (detecção dos *outliers*, pontos fora da curva ou funil, valores atípicos, diferentes da maioria, que implicam, tipicamente, em prejuízos à interpretação dos resultados) sugere que houve viés de publicação, podendo-se, assim, excluir determinado estudo.

O viés de seleção, ocorre quando específicos indivíduos têm maior chance de serem selecionados para determinada amostra, ocorrendo mais comumente em estudos não controlados. Com o intuito de evitar isso foram realizadas subanálises, separando os estudos observacionais, dos estudos randomizados controlados.

3.12 Análise Adicional

A categorização dos valores de I^2 não seria apropriada para todas as circunstâncias, embora adjetivos de baixo, moderado e alto fossem atribuídos a I^2 com valores de 25%, 50% e 75%, respectivamente (Higgins, 2003). Como a quantificação da heterogeneidade é apenas um componente de uma investigação mais ampla da variabilidade entre os estudos e, considerando as implicações clínicas do grau de inconsistência observado nesses cálculos, o valor de corte de 50% foi considerado adequado para esta metanálise.

Para determinar se nossos resultados foram adequados e confiáveis para a prática médica (ou seja, não arbitrária ou com base em dados pouco

claros), realizamos análise de sensibilidade nos estudos em que a I^2 foi superior a 50%. Um ensaio subsequente excluía o valor atípico e outros achados foram compilados.

Quando não foram detectados valores atípicos, foi presumida uma verdadeira heterogeneidade. Assim, as possíveis causas, poderiam ser: diferenças entre as populações estudadas, bem como o tamanho destas amostras, diferenças intrínsecas entre as técnicas utilizadas ou mesmo a qualidade metodológica entre os trabalhos.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Na pesquisa pela base de dados MEDLINE, foram encontrados 953 artigos e 30 foram selecionados. Foram excluídos; doze porque avaliaram apenas estenoses benignas, um consistia num editorial, um era um relato de caso, um era um trabalho preliminar, dois também avaliavam pacientes submetidos a mucosectomia, dois eram séries de casos, um consistiu em uma revisão narrativa e dois avaliavam apenas fatores prognósticos, restando 8 estudos.

Na pesquisa pela base de dados EMBASE, foram encontrados 103 artigos, dos quais 34 foram selecionados. Todos foram excluídos porque onze eram resumos, um era um editorial, treze também foram encontrados no MEDLINE, quatro eram relatos de casos e cinco eram séries de casos.

Na pesquisa pela base de dados CINAHL, encontramos 358 artigos e selecionamos 3. Todos foram excluídos porque foram encontrados na pesquisa da base MEDLINE.

Um artigo previamente selecionado foi encontrado na Cochrane e nenhum artigo foi encontrado na base de dados LILACS. Na biblioteca digital da USP, foram encontrados 4 artigos, mas nenhum foi selecionado.

Em suma, foram selecionados 1461 artigos e 8 estudos foram elegíveis para o nosso trabalho, um foi excluído pois não apresentava grupo controle,

restando 7 artigos para análise quantitativa e qualitativa. Este processo de seleção está sumarizado na Figura 15.

Adapted from: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.

Figura 15 – Estratégia de busca [Fonte: Adaptado de: Moher et al. (2010)]

4.2 Características dos Estudos

Métodos

Dos sete estudos selecionados para a revisão, três são estudos de coorte retrospectivos e quatro prospectivos (três randomizados). Todos foram publicados em inglês.

Participantes

Os trabalhos selecionados envolvem 249 pacientes. O principal critério de inclusão é a presença de neoplasia superficial de esôfago, submetida a ESD de pelo menos dois terços da circunferência.

Intervenção

As seguintes terapias foram avaliadas: corticoide oral, injeção local de corticoide, colocação de prótese e tranilast (droga antialérgica utilizada também no tratamento de quelóide) associado com dilatação endoscópica.

Comparação

Como ainda não há evidência de que a terapia preventiva traz benefício com relação à incidência de estenose, nós comparamos um grupo que foi submetido a alguma terapia versus um grupo controle.

Desfechos

O desfecho principal avaliado foi a taxa de estenose. Os desfechos secundários foram número de dilatações para tratamento da estenose e complicações.

Um sumário das características dos estudos incluídos é demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Sumário das características dos estudos incluídos

ESTUDOS	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	CONTROLE	DESFECHO
Takahashi <i>et al.</i> (2015)	ESD > ¾	Injeção corticoide	Sem injeção de corticoide	Estenose Número de DEB Complicação
Sato <i>et al.</i> (2013)	ESD CIRCUNFERENCIAL	Corticoide oral	Sem corticoide oral	Estenose Número de DEB Complicação
Wen <i>et al.</i> (2013)	ESD > ¾	prótese	Sem prótese	Estenose Número de DSG Complicação
Uno <i>et al.</i> (2012)	ESD > ¾	DEB programada + Tranilast	DEB programada	Estenose Número de DEB Complicação
Hanaoka <i>et al.</i> (2012)	ESD > ¾	Injeção corticoide	Sem injeção de corticoide	Estenose Número de DEB
Hashimoto <i>et al.</i> (2011)	ESD = ¾	Injeção corticoide	Sem injeção de corticoide	Estenose Número de DEB Complicação
Yamaguchi <i>et al.</i> (2011)	ESD > ¾	Corticoide oral	Sem corticoide oral	Estenose Número de DEB Complicação

ESD: dissecação endoscópica submucosa, DEB: dilatação endoscópica com balão, DSG: dilatação com sondas de Savary-Guillierd

Descrição das intervenções

1- Takahashi et al., 2015: A triancinolona foi injetada endoscopicamente imediatamente após o procedimento. Esta foi diluída com

NaCl a 0,9% até uma concentração final de 10 mg / ml, depois foram injetadas alíquotas de 0,5 ml no leito da ESD utilizando uma agulha de 25 gauge. A injeção começou na borda distal do leito da ESD e repetiu-se uniformemente em pontos distando 10 mm entre si, em direção à borda proximal.

2- Sato et al, 2013: A prednisolona oral foi iniciada 2 dias após a ESD (intervalo em que é iniciada a dieta oral) em uma dose de 30 mg / dia. A dose foi gradualmente diminuída em 5 mg, a cada 2 semanas, no primeiro mês, seguida de diminuições de 5 mg, semanalmente, no segundo mês. O corticoide foi interrompido após 8 semanas.

3- Wen et al., 2013: Logo após a realização da ESD, uma prótese esofágica totalmente recoberta foi colocada. Os comprimentos variaram entre 25 a 180 mm e os diâmetros, entre 15 a 18 mm, dependendo da extensão da ressecção realizada. As próteses esofágicas foram removidas 8 semanas após a ESD.

4- Uno et al., 2012: Alguns dias após a ESD, eram realizadas dilatações endoscópicas com balão (balão CRE de 15 a 18 mm), duas vezes por semana, durante 4 semanas, definido como "DEB programada". Além disso, foi administrado tranilast 300 mg / dia, dividido em 3 doses após as refeições, no grupo terapêutico, durante 8 semanas.

5- Hanaoka et al., 2012: Uma única sessão de injeção de corticoide intralesional era realizada imediatamente após a ESD. Diluía-se a

triancinolona na proporção de 1 : 1 com soro fisiológico para se obter uma solução a 5 mg / ml. Utilizou-se uma agulha de 25 gauge para injetar a solução uniformemente no leito da ESD em incrementos de 0,5 a 1,0 mL (20 a 40 punções). As injeções iniciais foram administradas nas margens do leito, seguidas de injeções lineares das margens distal a proximal do leito, totalizando 100 mg em cada paciente, independentemente do tamanho da lesão.

6- Hashimoto et al., 2011: A injeção de corticoide intralesional foi realizada com triancinolona (10 mg / mL) sem diluição adicional, 3 dias após a ESD. Utilizou-se uma agulha de 25 gauge para as injeções. A triancinolona foi injetada em alíquotas de 0,2 mL (2 mg) no leito da ESD. Injeções foram realizadas uniformemente (1 cm de distância) de forma semicircunferencial. O número de injeções por sessão dependia do tamanho da ressecção e variou de 9 a 31. A dose total de triancinolona por sessão variou de 18 a 62 mg. As sessões foram realizadas 3, 7 e 10 dias após a ESD (total de 3 sessões).

7- Yamaguchi et al, 2011: A prednisolona oral foi iniciada na dose de 30 mg / dia no terceiro dia após a ESD, e foi reduzida gradualmente (30, 30, 25, 25, 20, 15, 10 e 5 mg) a cada 7 dias, sendo interrompida após 8 semanas.

4.3 Risco de Vieses em Estudos Individuais

O risco de vieses foi avaliado através de uma abordagem padrão com critérios bem definidos. Os dados para cada estudo selecionado estão demonstrados na tabela 2.

Tabela 2 – Medidas de qualidade dos estudos analisados - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Newcastle-Ottawa e JADAD – Medidas de vieses

ESTUDOS	SIGN	NEW CASTLE	JADAD
Takahashi <i>et al.</i> (2015)	High quality	-	3
Sato <i>et al.</i> (2013)	High quality	8	-
Wen <i>et al.</i> (2013)	Acceptable	-	3
Uno <i>et al.</i> (2012)	Acceptable	-	2
Hanaoka <i>et al.</i> (2012)	Acceptable	7	-
Hashimoto <i>et al.</i> (2011)	High quality	9	-
Yamaguchi <i>et al.</i> (2011)	High quality	9	-

4.4 Resultado Individual dos Estudos

A tabela 3 demonstra a taxa de estenose individual em cada estudo.

Tabela 3 – Risco de estenose nas diferentes terapias

ESTUDOS	RAI (Estenose)	RAC (Estenose)	RRA (Estenose)	NNT	IC
Takahashi <i>et al.</i> (2015)	0,625	0,875	25	4	-53,73 a 3,727
Sato <i>et al.</i> (2013)	1	1	0	-	-
Wen <i>et al.</i> (2013)	0,182	0,727	54,55	2	19,73 a 89,36
Uno <i>et al.</i> (2012)	0,3333	0,6875	35,42	3	2,48 a 68,35
Hanaoka <i>et al.</i> (2012)	0,1	0,655	55,52	2	35,16 a 75,88
Hashimoto <i>et al.</i> (2011)	0,19	0,75	55,95	2	30,61 a 81,29
Yamaguchi <i>et al.</i> (2011)	0,053	0,318	26,56	4	4,656 a 48,45

RAI: risco absoluto na intervenção, RAC: risco absoluto no controle, RRA: redução do risco absoluto, NNT: número necessário para tratar, IC: intervalo de confiança a 95%

A tabela 4 demonstra número de dilatações necessárias para o tratamento da estenose em cada estudo.

Tabela 4 – Número de dilatações para tratamento da estenose

ESTUDOS	NÚMERO DE DE	<i>p</i>
Takahashi <i>et al.</i> (2015)	I: 6,1 ± 6,2 C: 12,5 ± 10,1	0,038
Sato <i>et al.</i> (2013)	I: 13,8 ± 6,9 C: 33,5 ± 22,9	<0,001
Wen <i>et al.</i> (2013)	I: 0,45(0-3) C: 3,9(0-17)	< 0,05
Uno <i>et al.</i> (2012)	I: 8+0 (0-1,75) C: 8+4 (0-6,5)	0,0138
Hanaoka <i>et al.</i> (2012)	I= 0 (0-2) C= 2 (0-15)	<0,0001
Hashimoto <i>et al.</i> (2011)	I: 1,7 (0-20) C: 6,6(0-22)	<0,001
Yamaguchi <i>et al.</i> (2011)	I: 1,7 (0-7) C:15,6 (0-48)	P< 0,001

DE: dilatação endoscópica, I: intervenção, C: controle

Não foi possível analisar o número de dilatações para a resolução da estenose esofágica após ESD em todos os estudos. Somente Takahashi e Sato forneceram as médias com desvio-padrão. Todos os trabalhos mostram, com significância estatística ($p < 0,05$), que o uso de terapia preventiva diminui o número de dilatações para resolver a disfagia. Entretanto, ao realizar o teste t de Student, calculamos uma diferença média de – 8 dilatações, a favor da terapia preventiva, mas com um valor p de 0,07639, que não foi estatisticamente significativo.

4.5 Síntese de Resultados

4.5.1 Taxa de estenose

Os dados dos efeitos estimados e os intervalos de confiança para cada estudo estão demonstrados graficamente. O resumo das informações numéricas de cada grupo, tamanho do efeito, intervalo de confiança e peso de cada estudo também são mostrados nos gráficos 1 a 20 (gráficos em floresta e em funil).

Nossas avaliações da frequência de estenose estão demonstradas no gráfico abaixo.

Gráfico 1 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas

Gráfico 2 – Distribuição dos sete estudos sobre a taxa de estenose após ESD esofágica com diferentes terapias

A taxa de estenose foi avaliada em sete estudos ($n = 249$ pacientes), conforme mostrado no Gráfico 1. Na análise combinada, a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose pós ESD (diferença de risco = - 0,39, IC 95% = - 0,49 a - 0,29). O valor de $p < 0,00001$ confirma uma diferença estatisticamente significativa. Entretanto, uma heterogeneidade foi identificada nessa comparação ($\text{Chi}^2 = 31.21$ e $I^2 = 81\%$, Gráfico 1). A análise de sensibilidade, através do gráfico em funil, identificou um estudo que se diferenciava dos demais, também chamado de valor atípico, (Sato, 2013), conforme visto no gráfico 2.

A exclusão deste estudo diminuiu a heterogeneidade estatística para 26% (Gráficos 3 e 4) e não afetou o resultado encontrado de diminuição da taxa de estenose. Além disso, ampliou o resultado em favor do uso da terapia preventiva, conforme visto nos Gráficos 3 e 4.

Gráfico 3 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas (excluído valor atípico) **Gráfico 4 – Distribuição dos seis estudos sobre a taxa de estenose após ESD esofágico com diferentes terapias (excluído valor atípico)**

Nessa nova análise combinada, a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose pós ESD (diferença de risco = - 0,43, IC 95% = - 0,54 a - 0,33). O valor de $p < 0,00001$ confirma uma diferença estatisticamente significativa. Clinicamente, a exclusão deste estudo não afeta significativamente a análise global. Sato apenas avaliou pacientes submetidos à ESD de toda a circunferência do esôfago, que tem uma taxa de estenose conhecida de 100%.

Como os trabalhos randomizados apresentam melhor qualidade metodológica, optou-se pela realização de uma metanálise do risco de estenose utilizando apenas este tipo de estudo, conforme observado nos Gráficos 5 e 6.

Gráfico 5 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos randomizados

Gráfico 6 – Distribuição dos três estudos randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágico

Na nova análise combinada, a terapia preventiva demonstrou uma diminuição do risco de estenose após ESD (diferença de risco = - 0,36, IC 95% = - 0,55 a - 0,18). O valor de $p < 0,00001$ confirma uma diferença

estatisticamente significativa. A heterogeneidade foi de 0%. Embora ligeiramente diferente dos resultados da avaliação anterior, a terapia preventiva nos estudos randomizados ainda reduziu o risco de estenose pós-ESD.

Realizamos, ainda, outra análise para avaliar se os estudos não randomizados apresentariam resultados similares.

Gráfico 7 – Taxa de estenose após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos não randomizados

Gráfico 8 – Distribuição dos quatro estudos não randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágico

As taxas de estenose estavam disponíveis em quatro estudos não randomizados (n = 72 pacientes), como mostrado no gráfico 7. Na análise combinada, a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose pós ESD (diferença de risco = - 0,41, IC 95 % = - 0,52 a - 0,29). O valor de $p < 0,00001$ confirma uma diferença estatisticamente significativa. Entretanto, foi detectada heterogeneidade significativa nessa comparação ($\text{Chi}^2 = 30,91$ e $I^2 = 90\%$ – gráfico 7). A análise de sensibilidade, através do gráfico em funil, identificou que um estudo diferia dos demais (Sato, 2013), como visto no Gráfico 8.

A exclusão deste estudo diminuiu a heterogeneidade estatística para 56% (Gráfico 9) e não afetou o achado de redução do risco de estenose. Além disso, ampliou ainda mais os resultados a favor do uso da terapia preventiva, conforme visto nos Gráficos 9 e 10.

Gráfico 10 – Distribuição dos três estudos não randomizados sobre a taxa de estenose após ESD esofágico (excluído valor atípico)

Na nova análise combinada, a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose pós ESD (diferença de risco = - 0,47, IC 95% = - 0,60 a - 0,34). O valor de $p < 0,00001$ confirma uma diferença estatisticamente significativa. Como na primeira análise, clinicamente, a exclusão deste estudo não afeta significativamente a análise global, pois Sato apenas examinou pacientes submetidos a ESD com taxas de estenose de 100%.

4.5.2 Número de dilatações endoscópicas

Em relação ao número de dilatações para resolução da estenose, apenas dois estudos forneceram os dados necessários para realizar a metanálise, conforme observado nos Gráficos 11 e 12.

Gráfico 11 – Número de dilatações endoscópicas com balão para resolução da estenose de esôfago após ESD nas diferentes terapias preventivas

Gráfico 12 – Distribuição dos dois estudos sobre as dilatações endoscópicas com balão para resolução da estenose de esôfago após ESD, com diferentes terapias preventivas

A diferença média no número de dilatações para a resolução da estenose foi de - 8,57, favorável ao uso da terapia preventiva (IC 95% = -13,88 a - 3,25, $p = 0,002$). Analisando esses dados, detectou-se alta heterogeneidade ($\text{Chi}^2 = 3,28$ e $I^2 = 70\%$). O gráfico em funil (Gráfico 12) foi desenhado e nenhum valor atípico foi detectado. Por isso, consideramos como uma verdadeira heterogeneidade.

4.5.3 Número de complicações

As taxas de complicações estavam disponíveis em seis estudos ($n = 190$ pacientes), como mostrado no Gráfico 13. Na análise combinada, não houve diferenças significativas no número de complicações entre os grupos que receberam terapia preventiva e aqueles que não o fizeram (diferença de risco = 0,00, IC 95% = - 0,06 a 0,07). O $p = 0,97$ não mostrou diferença com significância estatística. A heterogeneidade I^2 foi de 0%. Não foram observadas complicações maiores em nenhum dos estudos.

No estudo de Hanaoka, duas complicações ocorreram no grupo da terapia preventiva (2/30 = 7%), uma laceração profunda sem perfuração e um sangramento local que necessitou de terapia hemostática. Entretanto, este estudo não descreveu se houve alguma complicação no grupo controle. Por esse motivo, foi excluído da metanálise das complicações, como visto nos Gráficos 13 e 14.

Gráfico 13 – Taxa de complicação após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas **Gráfico 14 – Distribuição dos seis estudos sobre a taxa de complicação após ESD esofágico com diferentes terapias para prevenção de estenose**

Para avaliar se esses resultados também ocorreriam se selecionássemos apenas estudos randomizados, realizamos outra metanálise, como visto nos Gráficos 15 e 16.

Gráfico 15 – Taxa de complicação após ESD esofágica nas diferentes terapias preventivas nos estudos randomizados

Gráfico 16 – Distribuição dos três estudos randomizados sobre a taxa de complicação após ESD esofágica com diferentes terapias para prevenção de estenose

Na nova análise combinada, não houve diferença significativa no número de complicações entre os grupos que receberam terapia e os que não o fizeram (diferença de risco = 0,02, IC 95% = - 0,09 a 0,14). O valor do p foi de 0,26 e a heterogeneidade $I^2 = 25\%$).

Para confirmar se esses resultados também foram verdadeiros em estudos não-randomizados, realizamos outra metanálise.

Na nova análise combinada, não houve diferenças significativas no número de complicações entre os grupos que receberam a terapia preventiva e os que não receberam (diferença de risco = - 0,02, IC 95% = - 0,09 a 0,5). O *p* foi igual a 0,63 e a heterogeneidade *I*² foi de 0%.

4.5.4 Análise adicional

Embora não haja consenso na literatura sobre a melhor técnica, a injeção local de corticoides no leito da ESD tem se tornado uma alternativa promissora. Diante disso, foram compilados os estudos que utilizaram esta técnica para avaliar seus resultados com relação às taxas de estenose, conforme visto nos Gráficos 19 e 20.

Gráfico 19 – Taxa de estenose após ESD esofágica utilizando injeção de corticoide

Gráfico 20 – Distribuição dos três estudos sobre estenose esofágica após ESD utilizando corticoide injetável

Na análise combinada, a terapia preventiva diminuiu o risco de estenose pós ESD (diferença de risco = - 0,48, IC 95% = - 0,62 a - 0,34). O p foi $< 0,00001$ e heterogeneidade I^2 foi de 40%.

5 DISCUSSÃO

No Japão, a ESD tornou-se o método de escolha para a ressecção de neoplasias superficiais de esôfago (Shimizu *et al.*, 2013; Toyonaga *et al.*, 2013). Uma recente coorte histórica (revisão de banco de dados) avaliou 2193 pacientes com idades superiores a 66 anos, com neoplasias esofágicas limitadas à mucosa, que foram submetidos a tratamento cirúrgico ou endoscópico. Os pacientes do grupo da endoscopia obtiveram uma maior sobrevida ao longo dos dois primeiros anos. Além disso, no grupo da cirurgia, o número de eventos adversos nos dois primeiros meses, hospitalizações, necessidade de dilatação e mortalidade perioperatória, foram significativamente maiores (Cummings *et al.*, 2016).

A esofagectomia ainda oferece a melhor chance de cura para lesões estadio I (T1N0M0) e displasia de alto grau (TisN0M0). Entretanto, trata-se de um procedimento tecnicamente difícil, invasivo, com altas taxas de mortalidade (7% a 13%) e morbidade (Chang *et al.*, 2008). Em revisão sistemática que comparou o tratamento endoscópico *versus* cirúrgico, as taxas de sobrevida após 3 e 5 anos foram superiores nos pacientes submetidos a esofagectomia. Em relação à morbimortalidade relacionadas ao procedimento a endoscopia apresentou melhores resultados comparada à esofagectomia (Bustamante *et al.*, 2016).

A recorrência do câncer, embora não seja o objetivo de nossa

metanálise, é mencionada em três artigos (Yamaguchi *et al.*, 2011; Uno *et al.*, 2012; Sato *et al.*, 2013). Em uma revisão, Guo *et al.* (2014) mostraram que a taxa de recorrência pós ESD é de 0,3%. Entretanto, a terapia padrão ouro permanece a esofagectomia.

A qualidade de vida após tratamento endoscópico é melhor quando comparada à esofagectomia estendida com dissecação linfonodal regional (procedimento cirúrgico padrão para o tratamento do câncer de esôfago). Infelizmente, a estenose esofágica após o tratamento endoscópico é um importante problema enfrentado por alguns pacientes (Mizuta *et al.*, 2009). Devemos salientar que a estenose, uma vez estabelecida, pode ser difícil de ser revertida (Wang *et al.*, 2012).

Até agora, nenhuma terapia profilática é indicada após extensa ESD esofágica com o intuito de prevenir a estenose pós-operatória. Contudo, estudos recentes demonstram uma diminuição do risco de estenose e menor necessidade de dilatações endoscópicas para o tratamento da estenose, sem aumentar o número de complicações, com uso de terapias preventivas.

Teoricamente, a terapia mais adequada para a prevenção de estenose de esôfago são os corticoides. Devido ao seu mecanismo de ação, modulam a cicatrização de feridas e previnem a inflamação. Isso ajuda a reduzir o tecido colágeno obtendo, assim, menores índices de estenose (Yamaguchi *et al.*, 2011; Hashimoto *et al.*, 2011; Werner *et al.*, 2003; Miyashita *et al.*, 1997).

No entanto, o tratamento com corticoides, especialmente em doses orais elevadas, pode suscitar preocupações associadas a seus efeitos adversos, como imunossupressão, diabetes, distúrbios psiquiátricos,

osteoporose, lesões ópticas e úlceras pépticas (Yamaguchi *et al.*, 2011).

Assim, o uso de doses mais baixas, como a injeção local, pode minimizar estes efeitos secundários. Porém, existem os riscos potenciais específicos do método de injeção como perfuração esofágica, mediastinite e derrame pleural (Kochhar e Makharia., 2002).

Apesar dos benefícios do uso do corticoide, nos pacientes que apresentam riscos proibitivos para essa terapia, a prevenção de estenoses esofágicas pelo uso de próteses pode ser uma boa escolha. Vale salientar que o risco de migração é elevado, de 16,7 % a 18 % (Wen *et al.*, 2014; Holt *et al.*, 2015).

Em números absolutos, os melhores resultados observados nos estudos selecionados, foram o uso de injeção de corticoide local e colocação de prótese totalmente recoberta após a ESD. Portanto, um ensaio clínico randomizado controlado, comparando as duas opções, pode ajudar a definir a melhor técnica.

Um método promissor em desenvolvimento é a utilização de uma matriz celular, obtida a partir de cultura de células extraídas da mucosa jugal. Esta matriz é transplantada endoscopicamente diretamente para a superfície ressecada da ESD. Esta técnica obteve re-epitelização completa, sem estenose ou disfagia pós-operatória em pacientes submetidos a ESD esofágica (Ohki *et al.*, 2012). No entanto, não há na literatura mundial estudo comparativo envolvendo essa técnica.

Outra terapia similiar consiste na aplicação de placas de colágeno fixadas com cliques metálicos no leito da ESD. Em um estudo experimental,

em que modelos porcinos foram submetidos a ressecções circunferenciais, os animais que receberam as placas de colágeno apresentaram maior patência após 14 dias. Além disso, tiveram melhor reepitelização e menor fibrose local quando comparados ao grupo controle (Aoki *et al.*, 2016).

Uma opção terapêutica mais factível é a aplicação de toxina botulínica no leito da ESD logo após a ressecção. Seu efeito tópico suprime a deposição de colágeno e a produção de tecido conjuntivo fibroso. Além disso, a redução da contração muscular local diminui as forças de tensão, importantes na formação de cicatrizes (Zhibo e Miaobo 2009).

Um estudo prospectivo randomizado avaliou 67 pacientes submetidos a ESD com extensão circunferencial maior que 50%. O grupo submetido à terapia preventiva com injeção de toxina botulínica apresentou taxa de estenose de 6,1 % contra 32,4% ($p < 0,05$) no grupo controle. Com relação ao número de dilatações para tratamento da estenose, também houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo da terapia preventiva foram necessárias 1,5 dilatações contra 2,8 no grupo controle (Wen *et al.*, 2016).

Nossa revisão sistemática foi capaz de demonstrar que o uso de terapia preventiva diminui o risco de estenose após ESD extensa de esôfago. Em nossa análise global (grau de recomendação B, nível de evidência 2A), encontramos uma diminuição de 43% na taxa de estenose (Gráfico 3). Se ainda avaliarmos a metanálise que selecionou apenas os estudos randomizados (grau de recomendação A, nível de evidência 1A) obtivemos uma diminuição do risco de estenose de 36% (Gráfico 5).

Com relação ao número de dilatações para resolução da estenose, devido à limitação de dados da literatura, só foi possível a metanálise utilizando dois estudos (Sato *et al.*, 2013 e Takahashi *et al.*, 2015). No grupo da terapia preventiva foram necessárias, em média, 8,57 dilatações a menos, para o tratamento da estenose (Gráfico 11), obtendo um grau de recomendação B, nível de evidência 2A nessa análise.

Esta metanálise não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo da terapia preventiva e o grupo controle no número de complicações. Esse resultado se repetiu na análise global (grau de recomendação B, nível de evidência 2A), observado no Gráfico 13 e na análise dos estudos randomizados (grau de recomendação A, nível de evidência 1A), observado no Gráfico 15.

Quando comparada com as demais revisões, em geral, todas estimulam o uso de terapia profiláticas (Kobayashi *et al.*, 2014;) apesar de algumas ressalvas com relação aos resultados nos casos de ressecções extensas (> 5 cm) ou de circunferência completa (Uno *et al.*, 2015). Dentre as terapias estimuladas há uma preferência geral também pelo uso dos corticoides (Abe *et al.*, 2017; Jain e Singhal., 2016; Wang e Ma., 2015; Barret *et al.*, 2015; Jiang-Ping *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2015).

Entretanto apesar das recomendações semelhantes, quando avaliadas do ponto de vista metodológico encontramos importantes diferenças. As revisões de Barret, Jain, Uno e Kobayashi são apenas revisões narrativas, sendo que as duas últimas sequer comentam as bases de busca utilizadas ou o número de artigos encontrados. As revisões de Yu e Wang apesar de

informarem as bases de dados pesquisadas, o número de trabalhos encontrados e realizarem medidas estatísticas, apresentam graves falhas. Yu além de incluir séries de casos na metanálise, o que prejudica o nível de evidência, cometeu um erro estatístico grave, que modificou o resultado final encontrado. Esse erro foi observado, corrigido e publicado como carta ao editor por outro autor (Libânio *et al.*, 2016). Wang incluiu um estudo que fez seguimento dos pacientes por apenas 2 meses (Kataoka *et al.*, 2014), tempo insuficiente para avaliar estenose. Além disso incluiu dois estudos sobre estenoses de anastomoses (Hirdes *et al.*, 2013 e Lima *et al.*, 2014).

Esta revisão sistemática, envolvendo estudos randômicos e não randômicos, tanto em análise global quanto em análise de sub-grupos, demonstra que independentemente da técnica preventiva a ser empregada, esta é útil na prevenção da estenose pós-ressecção endoscópica da submucosa superior à dois terços da circunferência do órgão.

A literatura ainda é limitada no que concerne à qual técnica é superior, necessitando portanto de novos estudos randômicos e com amostra significativa de pacientes.

6 LIMITAÇÕES

A principal crítica a essa revisão se deve à grande heterogeneidade dos trabalhos selecionados, incluindo estudos prospectivos, retrospectivos, randomizados e não randomizados. Entretanto, eles foram analisados separadamente para não causar diminuição do nível de evidência encontrado.

O baixo número de pacientes, 249, também pode ser um viés em nossa revisão. Isso ocorre devido ao número limitado de estudos disponíveis na literatura mundial. No entanto, mesmo com este pequeno número de pacientes, encontramos em algumas análises (gráficos 5, 13 e 17), heterogeneidade de 0% e pesos semelhantes entre os estudos.

Outro viés importante nos estudos é a duração do seguimento. Dos sete estudos incluídos, dois (Hanaoka *et al.*, 2012 e Wen *et al.*, 2014) tiveram seguimento inferior a 1 ano ou não claro. Apesar da estenose manifestar-se geralmente em 3 a 5 semanas (quando ocorre a reepitelização), estes pacientes devem ter monitoramento contínuo, não só pelo risco de estenose mas, também, para investigar recorrências e lesões metacrônicas.

7 CONCLUSÕES

No presente estudo demonstra-se que o uso de terapias preventivas após dissecação endoscópica extensa da submucosa, reduzem o risco de estenose e diminuem a necessidade de dilatações endoscópicas para resolução da estenose sem aumentar as complicações.

Anexo A – Checklist SIGN

SIGN		Checklist Metodológico: Estudos de coorte	
Identificação do estudo (Incluir autor, título, ano de publicação, nome da revista, páginas)			
Tópico da orientação :		Questão chave:	Revisor:
Antes de completar esse checklist considerar: <ol style="list-style-type: none"> 1. Este artigo é realmente um estudo de coorte? Se houver dúvida, checar o algoritmo disponível no SIGN e garantir que está utilizado o checklist correto. 2. Este artigo é relevante para questão chave? Analise usando PICO (<i>Population Intervention Comparison Outcome</i>). SE NÃO, REJEITAR (explicar a razão abaixo). SE SIM completar o checklist. 			
Razão para rejeição: 1. Artigo não relevante para questão chave ☐ 2. Outra razão ☐ (por favor especificar): Por favor note que um estudo retrospectivo não pode ser graduado acima de +.			
Seção 1: Validação interna			
Num estudo de coorte bem conduzido:		Este estudo apresenta isso?	
1.1	O estudo aborda uma questão adequada e claramente focada .	Sim ☐	Não ☐ Não posso confirmar ☐
Seleção de assuntos			
1.2	Os dois grupos que estão sendo estudados são selecionados de populações de origem que são comparáveis em todos os aspectos além do fator sob investigação.	SIM ☐	Não ☐ Não posso confirmar ☐
1.3	O estudo indica o número de pessoas que pediram para participar em cada um dos grupos em estudo.	Sim ☐	Não ☐ Não se aplica ☐
1.4	A probabilidade de alguns sujeitos elegíveis terem o resultado no momento da inscrição é avaliada e levada em consideração na análise.	SIM ☐	Não ☐ Não posso confirmar ☐
1.5	Qual porcentagem de indivíduos recrutados em cada braço do estudo que abandonaram antes do estudo estar completo.		
1.6	É feita uma comparação entre os participantes totais e aqueles com perda de seguimento, por status de exposição.	SIM ☐	Não ☐ Não posso confirmar ☐

AVALIAÇÃO		
1.7	Os resultados estão claramente definidos.	Sim ☐ Não ☐ Não posso confirmar ☐
1.8	A avaliação do resultado é cega em relação a exposição. Se o estudo é retrospectivo desconsiderar.	SIM ☐ Não ☐ Não posso aplicar ☐ confirmar ☐
1.9	Onde o cegamento não era possível, o conhecimento sobre o status da exposição poderia ter influenciado a avaliação do resultado.	SIM ☐ Não ☐ Não posso aplicar ☐ confirmar ☐
1.10	O método de avaliação da exposição é confiável.	Sim ☐ Não ☐ Não posso confirmar ☐
1.11	Evidências de outras fontes são usadas para demonstrar que o método de avaliação de resultados é válido e confiável.	SIM ☐ Não ☐ Não posso aplicar ☐ confirmar ☐
1.12	O nível de exposição ou o fator prognóstico são avaliados mais de uma vez.	SIM ☐ Não ☐ Não posso aplicar ☐ confirmar ☐
CONFUSÃO		
1.13	Os principais fatores de confusão potenciais são identificados e levados em consideração no projeto e na análise.	Sim ☐ Não ☐ Não posso confirmar ☐
ANÁLISE ESTATÍSTICA		
1.14	Foram providenciados intervalos de confiança?	Sim ☐ Não ☐
Seção 2: AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESTUDO		
2.1	Quão bem o estudo foi feito para minimizar o risco de viés ou confusão?	Alta qualidade (++) ☐ Aceitável (+) ☐ Inaceitável – rejeitado ☐
2.2	Levando em conta considerações clínicas, sua avaliação da metodologia utilizada e o poder estatístico do estudo, você acha que há evidências claras de associação entre exposição e resultado?	Sim ☐ Não ☐ Não posso confirmar ☐
2.3	Os resultados deste estudo são diretamente aplicáveis ao grupo de pacientes visado neste <i>guideline</i> ?	Sim ☐ Não ☐
2.4	Notas. Resumir as conclusões dos autores. Adicione qualquer comentário sobre sua própria avaliação do estudo e se estenda para tentar responder sua pergunta e mencione quaisquer áreas de incerteza acima mencionadas.	

FORÇA DA EVIDÊNCIA:
POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA
MÉTODO DE RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO
INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E CEGAMENTO
DESFECHO PRIMÁRIO E TEMPO DE SEGUIMENTO
DESFECHOS SECUNDÁRIOS
CÁLCULO DA AMOSTRA E POPULAÇÃO RANDOMIZADA
ANALISADOS (INTERVENÇÃO E COMPARAÇÃO)
PERDAS, MIGRAÇÕES E DIFERENÇAS PROGNÓSTICAS

RESULTADOS
BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS

DESFECHO	N/NEC	N/NEI	RAC	RAI	RRA/ARA	NNT/NNH	IC95%

BENEFÍCIO E/OU DANO – EM MÉDIA	
Benefício	1,00
Dano	0,00
Total	1,00

DESFECHO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	RELAÇÃO	SIGNIFICÂNCIA

N: número de pacientes analisados; **NEI:** número de eventos na intervenção; **NEC:** número de eventos no controle; **RAI:** risco absoluto na intervenção; **RAC:** risco absoluto na comparação; **RRA:** redução do risco absoluto; **ARA:** aumento do risco absoluto; **NNT:** número necessário para tratar; **NNH:** número necessário para produzir dano; **IC:** intervalo de confiança de 95%.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA
EM PACIENTES
A INTERVENÇÃO
EM COMPARAÇÃO
REDUZ OU AUMENTA O RISCO DO DESFECHO

Anexo C - NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção e Desfecho**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

Seleção

- 1) Representatividade da coorte exposta.
 - a) verdadeira representatividade da média _____ (descrever) na comunidade *
 - b) pouca representatividade da média _____ na comunidade *
 - c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
 - d) não há descrição da derivação de coorte exposta
- 2) Seleção da coorte não exposta
 - a) selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta *
 - b) selecionada a partir de uma fonte diferente
 - c) não há descrição da derivação de coorte não exposta
- 3) Determinação da exposição
 - a) registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos) *
 - b) entrevistas estruturadas *
 - c) autorrelato escrito
 - d) sem descrição
- 4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo
 - a) sim *
 - b) não

Comparabilidade

- 1) Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.
 - a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *
 - b) controle do estudo para qualquer fator adicional* (este critério pode ser modificado para indicar um controle específico sobre um segundo fator importante.)

Desfecho

- 1) Determinação do desfecho
 - a) avaliação cega independente *
 - b) registro acoplado *
 - c) autorrelato
 - d) sem descrição
- 2) O seguimento foi suficiente para ocorrência dos desfechos ?
 - a) sim (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse)*

b) não

3) Adequação de acompanhamento das coortes (ganha estrela até 20%)

a) seguimento completo – todos os indivíduos *

b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número

perdido - > ____ % (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida

daqueles perdidos) *

c) taxa de seguimento < ____% (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas

d) nenhuma declaração

Anexo D – Escala JADAD**JADAD**

Avaliação da qualidade – Ensaios clínicos randomizados

1. O estudo foi descrito como randomizado ?
2. O estudo foi descrito como duplo cego ?
3. Há uma descrição das perdas ?

Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;**17**:1-12.

Anexo E – Níveis de evidência de acordo com o Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Control	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Control	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

9 REFERÊNCIAS

Abe S, Iyer PG, Oda I, Kanai N, Saito Y. Approaches for stricture prevention after esophageal endoscopic resection. *Gastrointest Endosc*. 2017 Jul 13. pii: S0016-5107(17)32073-4.

Aoki S, Sakata Y, Shimoda R, Takezawa T, Oshikata-Miyazaki A, Kimura H, Yamamoto M, Iwakiri R, Fujimoto K, Toda S. High-density collagen patch prevents stricture after endoscopic circumferential submucosal dissection of the esophagus: a porcine model. *Gastrointes Endosc*. 2016; Oct 15. pii: S0016-5107(16)30669-1.

Barret M, Beye B, Leblanc S, Beuvon F, Chaussade S, Batteux F, Prat F. Systematic review: the prevention of oesophageal stricture after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul;42(1):20-39.

Bustamante FA, Hourneaux DE Moura EG, Bernardo W, Sallum RA, Ide E, Baba E. Surgery versus endoscopic therapies for early cancer and high-grade dysplasia in the esophagus: a systematic review. *Arq Gastroenterol*. 2016 Jan-Mar;53(1):10-9.

CEBM - Centre for Evidence-Based Medicine. Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine", 2009. Disponível em: <<http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/recomendacao.pdf> />. Acesso em: 18 mai. 2016.

Cecconello I, Sallum RAA, Takeda FR. Câncer de esôfago. In: Gama-Rodrigues JJ, Machado MCC, Rasslan S. *Clínica cirúrgica*. Barueri: Manole, 2008. P.612-29.

Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008; 85(2): 424-9.

Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma - an American single-center experience. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:2684–2692.

Cummings LC, Kou TD, Schluchter MD, Chak A, Cooper GS. Outcomes after endoscopic versus surgical therapy for early esophageal cancers in an older population. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84(2):232-240.

Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(26):7933-43.

Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998; 316: 61-6.

Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37(6):570–578.

Garside R, Pitt M, Somerville M, Stein K, Price A, Gilbert N. Surveillance of Barrett's esophagus: exploring the uncertainty through systematic review, expert workshop and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2006; 10: 1-142.

Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*. 2004; 9(3):568-77.

Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50:560-3.

Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18):5540-7.

Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy*. 2012; 44(11):1007-11.

Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triancinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2011; 74(6):1389-93.

Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14: 249-258

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414):557–560.

Hirdes MMC, van Hooft JE, Koornstra JJ, et al. Endoscopic corticosteroid injections do not reduce dysphagia after endoscopic dilation therapy in patients with benign esophagogastric anastomotic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:795-801. e1.

Holt BA, Jayasekaran V, Williams SJ, Lee EY, Bahin FF, Sonson R, et al. Early metal stent insertion fails to prevent stricturing after single-stage complete Barrett's excision for high-grade dysplasia and early cancer. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015; 81: 857-64.

Ide E, Carneiro FO, Frazão MS, Chaves DM, Sallum RA, de Moura EG, Sakai P, Cecconello I, Maluf-Filho F. Endoscopic Detection of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Patients with Achalasia: Narrow Band Imaging versus Lugol's Staining. *J Oncol*. 2013; 73: 675-6.

Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, Matuguma SE, Sakai P. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(39):4408-13.

Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11:46.

Jain D, Singhal S. Esophageal Stricture Prevention after Endoscopic Submucosal Dissection. *Clin Endosc.* 2016 May;49(3):241-56.

Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:165–169.

Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, Kasai Y, Hosoi T, Nakao K, Eguchi S, Yamamoto M, Yamato M, Okano T. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 7;20(41):15098-109.

Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:829-34.

Kuwano H, Nishinuma Y, Ohtsu A, Kato H, Kitagawa Y, Tamai S, Toh Y and Matsubara H. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus. April 2007 edition: part I. Edited by the Japan Esophageal Society *Esophagus.* 2007; 5:61–73.

Lacerda CF, Cruvinel-Carlioni A, de Oliveira AT, Scapulatempo-Neto C, López RV, Crema E, Adad SJ, Rodrigues MA, Henry MA, Guimarães DP, Reis RM. Mutational profile of TP53 in esophageal squamous cell carcinoma associated with chagasic megaesophagus. *Dis Esophagus*. 2017 Apr 1;30(4):1-9.

Libânio D, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Comment on: "Prevention of Esophageal Stricture After Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review". *World J Surg*. 2017 Mar;41(3):896-897.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):e1-34.

Lima PJ, Bonotto ML, Hahn GD, et al. A prospective randomized trial of intralesional triamcinolone injections after endoscopic dilation for complex esophagogastric anastomotic strictures. *Surg Endosc*. 2014:1–5.

Lin Y, Totsuka Y, He Y, Kikuchi S, Qiao Y, Ueda J, Wei W, Inoue M, Tanaka H. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol*. 2013; 23: 233-242.

Maluf-Filho F, Matuguma S, Marques P, Sakai P, Ishioka S, Cecconillo I, Gama-Rodrigues. Accuracy of 30 MHz for superficial esophageal and gastric cancer: can submucosal invasion be reliably detected? *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:AB233.

Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragunath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2010; 42:351-9.

Miyashita M, Onda M, Okawa K, Matsutani T, Yoshiyuki T, Sasajima K, Kyono S, Yamashita K. Endoscopic dexamethasone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrostomy. *Am. J. Surg*. 1997; 174: 442-4.

Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2009 22(7):626-31.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8(5):336-41.

Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med*. 1993; 12(14):1293-6.

Morita FH, Bernardo WM, Ide E, Rocha RS, Aquino JC, Minata MK, Yamazaki K, Marques SB, Sakai P, de Moura EG. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017 Jan 13;17(1):54.

Neuhaus H. Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view of Europe. *Dig Endosc*. 2009; 21:S4–S6.

Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):582-8.

Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 860–866.

Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58(6 Suppl):S3–S43.

Pennachi CMPS, Moura DTH, Amorim RBP, Guedes HG, Kumbhari V, Moura EGH. Lugol's iodine chromoendoscopy versus narrow band image enhanced endoscopy for the detection of esophageal cancer in patients with stenosis secondary to caustic/corrosive agent ingestion. *Arq Gastroenterol*. 2017 May 8:0.

Pinotti HW, Cecconello I, Zilberstein B. Megaesôfago. In: Pinotti HW. *Tratado de clínica cirúrgica do aparelho digestivo*. São Paulo: Atheneu, 1994. P.316-45.

Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013; 381: 400-412.

Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: result from a prospective western series. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71:715–721.

Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78(2):250-7.

Shah PM, Gerdes H. Endoscopic options for early stage esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Feb;6(1):20-30.

Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, et al. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: current status of various techniques. *Dig Endosc.* 2013; 25 Suppl. 1: 13-9.

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2014; 371: 836-845

Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol.* 2015 15(1):1.

Toyanaga T, Man IM, East JE, et al. 1,635 endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2013; 27: 1000-8.

Uno K, Iijima K, Koike T, Abe Y, Asano N, Ara N, Shimosegawa T. A pilot study of scheduled endoscopic balloon dilation with oral agent tranilast to improve the efficacy of stricture dilation after endoscopic submucosal dissection of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46(9):e76-82.

Uno K, Iijima K, Koike T, Shimosegawa T. Useful strategies to prevent severe stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasm. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7120-33. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7120.

Wang C, Lu X, Chen P. Clinical value of preventive balloon dilatation for esophageal stricture. *Exp Ther Med*. 2013; 5(1):292-294.

Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 2005; 54: 187-192.

Wang W, Ma Z. Steroid Administration is Effective to Prevent Strictures After Endoscopic Esophageal Submucosal Dissection: A Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(39):e1664.

Wen J, Lu Z, Yang Y, Liu Q, Yang J, Wang S, Wang X, Du H, Meng J, Wang H, Linghu E. Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Dig Dis Sci*. 2014 Oct;59(10):2607.

Wen J, Lu Z, Linghu E, Yang Y, Yang J, Wang S, Yan B, Song J, Zhou X, Wang X, Meng K, Dou Y, Liu Q. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection with the injection of botulinum toxin type A. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84(4):606-13.

Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003; 83: 835–70.

Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K. Usefulness of oral predonisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73: 1115–1121.

Yu JP, Liu YJ, Tao YL, Ruan RW, Cui Z, Zhu SW, Shi W. Prevention of Esophageal Stricture After Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review. *World J Surg*. 2015 Dec;39(12):2955-64.

Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*. 2012; 31: 281-286.

Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2009; Nov;124(5):275e-7e.

APÊNDICES

Apêndice A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **06.02.15** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto nº **040/15** intitulado **Prevenção da estenose de esôfago após dissecação endoscópica da submucosa: revisão sistemática.**”, apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia, e por não haver nenhum óbice ético, **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Eduardo Guimaraes H. de Moura

Pesquisador(a) Executante : Joel Fernandez de Oliveira

CEP-FMUSP, 06 de fevereiro 2015.

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

Apêndice B – Artigo publicado em julho de 2016

Author's personal copy

Surg Endosc
DOI 10.1007/s00464-015-4551-9

CrossMark

Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysisJ. F. Oliveira¹ · E. G. H. Moura¹ · W. M. Bernardo^{2,3} · E. Ide¹ · S. Cheng¹ ·
M. Sulbaran¹ · C. M. L. Santos¹ · P. Sakai¹Received: 5 April 2015 / Accepted: 1 September 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015**Abstract**

Background Endoscopic submucosal dissection (ESD) of extensive superficial cancers of the esophagus may progress with high rates of postoperative stenosis, resulting in significantly decreased quality of life. Several therapies are performed to prevent this, but have not yet been compared in a systematic review.

Methods A systematic review of the literature and meta-analysis were performed using the MEDLINE, Embase, Cochrane, LILACS, Scopus, and CINAHL databases. Clinical trials and observational studies were searched from March 2014 to February 2015. Search terms included: endoscopy, ESD, esophageal stenosis, and esophageal stricture. Three retrospective and four prospective (three randomized) cohort studies were selected and involved 249 patients with superficial esophageal neoplasia who underwent ESD, at least two-thirds of the circumference. We grouped trials comparing different techniques to prevent esophagus stenosis post-ESD.

Results We conducted different meta-analyses on randomized clinical trials (RCT), non-RCT, and global analysis. In RCT (three studies, $n = 85$), the preventive therapy decreased the risk of stenosis (risk difference = -0.36 , 95 % CI -0.55 to -0.18 , $P = 0.0001$). Two studies (one randomized and one non-randomized, $n = 55$) showed that preventative therapy lowered the average number of endoscopy dilatations (mean difference = -8.57 , 95 % CI

-13.88 to -3.25 , $P < 0.002$). There were no significant differences in the three RCT studies ($n = 85$) in complication rates between patients with preventative therapy and those without (risk difference = 0.02 , 95 % CI -0.09 to 0.14 , $P = 0.68$).

Conclusions The use of preventive therapy after extensive ESD of the esophagus reduces the risk of stenosis and the number of endoscopic dilatations for resolution of stenosis without increasing the number of complications.

Keywords Endoscopy submucosal dissection · ESD · Esophageal stenosis · Esophageal stricture · Meta-analysis · Systematic review

Rationale

Esophageal carcinoma is the eighth most common cancer and the sixth most common cause of cancer-related deaths worldwide [1]. Adenocarcinoma is now the most common cancer type in the western hemisphere, followed by squamous cell cancer [2].

According to the national guidelines of the Japan Esophageal Society (JES), high-grade intraepithelial neoplasms, including noninvasive squamous cell carcinomas (carcinoma in situ, m1) and intramucosal invasive carcinoma limited to the lamina propria mucosae (m2) without vessel infiltration or lymph node or distant metastases, are allocated to absolute indication of endoscopic local resection, including endoscopic submucosal dissection (ESD) [3]. Deeper lesions of 200 μ m in the submucosa (m3 and sm1) are allocated to relative indication because they have a 10–15 % probability of lymph node metastasis [4, 5].

Endoscopic resection of superficial esophageal neoplasms (SENs) is widely used as an alternative to surgery

✉ J. F. Oliveira
jfoliveira1@gmail.com

¹ Gastrointestinal Endoscopy Unit, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

² Brazilian Medical Association (AMB), São Paulo, Brazil

³ Medicine Federal Council (CFM), São Paulo, Brazil

because of its minimal invasiveness and good clinical outcome [6, 7]. Compared to esophagectomy, endoscopic resection can significantly shorten hospitalization duration, decrease the incidence of complications, and improve postoperative quality of life [8, 9].

However, because the esophagus is a narrow, hollow organ, healing of an artificial ulcer that occupies two-thirds or more of the circumference of the esophagus may result in the formation of a significant stricture [10]. Indeed, the rate of esophageal strictures after endoscopic resection for the near-circumferential or circumferential SENs has been extremely high: 88–100 % [6, 11–13].

Objective

As larger-sized SENs became candidates for ESD, more patients begin to suffer from esophageal post-ESD strictures as a major complication, resulting in decreased quality of life [12, 14, 15].

Several prophylactic methods were used to reduce the rates of stenosis; however, whether these therapies decrease these rates is not established. We aim to systematically review and compare various existing techniques and evaluate their outcomes.

Materials and methods

Protocol and registration

This systematic review of the literature was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) recommendations [16].

The review was registered on the PROSPERO international database (www.crd.york.ac.uk/prospero) under number CRD42014015626.

Eligibility criteria

- (a) *Types of studies*—Clinical trials and observational studies were searched and targeted to a later selection process. No language or publication dates were initially imposed.
- (b) *Types of participants*—Patients submitted to ESD of the esophagus that affected at least two-thirds of esophageal circumference.
- (c) *Types of intervention*—Trials comparing different techniques to prevent or treat esophagus stenosis post-ESD. There were no restrictions regarding the different modalities of treatment in the therapeutic arm.

- (d) *Types of outcome measures*—The main outcome measures were stenosis rate, number of endoscopy dilatations (EDs), and number of complications. Stenosis was defined as dysphagia to solids or impossibility to pass a standard endoscope (>9.2 mm). Complications were classified as major (which led to death or required surgical procedure to repair) or smaller (post-ESD bleeding that required hemostatic therapy or perforation and/or pneumo-mediastinum, resolved with medical treatment and migration of the stent).

Information sources

Studies were identified by searching electronic databases and scanning reference lists of articles. No limits were applied for language. MEDLINE, Embase, Cochrane, LILACS, Scopus, and CINAHL databases were reviewed. The last search was run on February 02, 2015.

Search

The following search strategy was used for the MEDLINE database: “(Endoscopy OR endoscopic submucosal dissection OR ESD) AND ((Esophageal Stenosis OR esophageal stricture OR (Constriction, pathologic AND Esophagus) OR (Stenosis AND Esophagus)) AND (Prednisolone OR Dilatation OR Triamcinolone OR Glucocorticoids OR balloon).” As part of the process, the MEDLINE search strategy was peer-reviewed.

The Embase search was: “(Endoscopy OR endoscopic submucosal dissection OR ESD) AND ((Esophageal Stenosis OR esophageal stricture OR (Constriction, pathologic AND Esophagus) OR (Stenosis AND Esophagus)) AND (Prednisolone OR Dilatation OR Triamcinolone OR Glucocorticoids OR balloon).” For Cochrane, LILACS, Scopus, and CINAHL databases, the search was: “(esophageal, endoscopy submucosal dissection, stenosis).”

Study selection

Eligibility assessment and the selection of screened records were performed independently in an un-blinded, standardized manner by two reviewers. Disagreements between the reviewers were resolved by consensus. To summarize the study selection processes, an adapted PRISMA flow diagram was used.

Data collection process

The method of data extraction from each included study consisted of filling out information sheets after the paper

was read. A Scottish Intercollegiate Guidelines Network-based checklist was gathered from www.sign.ac.uk. Relevant data were then extracted from each included study using a standardized extraction form. One review author extracted data from the included studies, and a second author checked the extracted data. Disagreements were resolved by discussion between the two review authors.

Data items

The selected articles included patients with SEN who underwent ESD for at least two-thirds of the esophageal circumference; included studies also assessed the ability of the therapeutic approach to prevent postoperative stenosis. All methods of intervention were included. The results extracted were: rate of stenosis, number of dilatations to treat the stenosis, and number of complications.

Risk of bias in individual studies

To verify the validity of eligible studies, two reviewers, working independently and with adequate reliability, measured the risk of bias using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for non-randomized cohort studies, the JADAD scale for randomized trials, and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network checklist for both. Specific methodological components of the Newcastle scale were rated: representativeness of the exposed cohort, selection of the non-exposed cohort, ascertainment of exposure, demonstration that outcome of interest was not present at the start of the study, comparability of cohorts on the basis of the design or analysis, assessment of outcome, and length and adequacy of follow-up. The critical evaluation of the included trials should reveal a score ≥ 7 out of 9, the highest possible score. The levels of evidence were obtained according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. The topics evaluated by the JADAD scale are: randomization, double blinding, and description of losses. A critical evaluation of selected works must present a note ≥ 2 out of a maximum 5 points. This information was applied subsequently in the data synthesis.

Summary measures

The analysis of risk differences of several stenosis rates after esophageal ESD was the primary outcome measure. Data on absolute risk reduction (ARR) or increase (ARI) and the number needed to treat (NNT) or harm (NNH) were analyzed. Mensuration of the secondary results was performed regarding the number of dilatations to treat

stenosis and the number of complications. The values found as absolute or average number with standard deviation were meta-analyzed, but due to heterogeneity of the studies, when these data are not provided, their meta-analysis cannot be performed.

Planned methods of analysis

The analysis was performed, using the Review Manager (RevMan) 5.3 software [17] obtained from the website of the Cochrane Informatics & Knowledge Management Department, by computing the risk differences of dichotomous variables using a fixed-effects model and providing the respective forest and funnel plots. Data on risk differences and 95 % confidence intervals for each outcome were calculated using the Mantel-Haenszel test, and inconsistency (heterogeneity) was qualified and reported by Chi-squared (χ^2) and the Higgins method, termed I^2 . The advantages of the Higgins method are that it does not depend on the number of studies and it is accompanied by an uncertainty interval. Data on ARR or ARI and NNT or NNH were obtained for validity and applicability using the Critically Appraised Topic (CAT) software.

Risk of bias across studies

To evaluate the relation between sample size and effect size, a graphical method was used (forest plots) for each outcome. Risks of publication bias for outcomes across studies were plotted (funnel plots) and identified (outliers detection) along with I^2 quantitative analysis.

Additional analyses

The categorization of values for I^2 would not be appropriate for all circumstances, although adjectives of low, moderate, and high were assigned to I^2 values of 25, 50, and 75 %, respectively [18]. As quantification of heterogeneity is only one component of a wider investigation of variability across studies, and considering the clinical implications of the observed degree of inconsistency across studies, the cutoff value of 50 % was considered adequate for this meta-analysis. To determine whether our results were adequate and reliable for medical practice (i.e., not arbitrary or based on unclear data), we performed sensitivity analysis in those studies where the heterogeneity (I^2) was more than 50 %. A subsequent assay excluded outliers, and other findings were compiled. When outliers were not detected, true heterogeneity was presumed.

Table 1 Summary of included studies evaluating the prevention and treatment therapy for esophagus stenosis after ESD

Studies	Population	Intervention	Control	Outcome
Takahashi et al. [19]	ESD > 3/4	Steroid injection	No steroid injection	Stenosis number EBD complication
Sato et al. [20]	ESD circumferential	Oral corticoid	No oral corticoid	Stenosis number EBD complication
Wen et al. [21]	ESD > 3/4	Stent	No stent	Stenosis number SGD complication
Uno et al. [22]	ESD > 3/4	Scheduled EBD + tranilast	Scheduled EBD	Stenosis number EBD complication
Hanaoka et al. [23]	ESD > 3/4	Steroid injection	No steroid injection	Stenosis number EBD
Hashimoto et al. [24]	ESD = 3/4	Steroid injection	No steroid injection	Stenosis number EBD complication
Yamaguchi et al. [15]	ESD > 3/4	Oral corticoid	No oral corticoid	Stenosis number EBD complication

ESD endoscopy submucosal dissection, EBD endoscopy balloon dilatation, SGD Savary-Gilliard dilatation

Results

Study selection

In the MEDLINE search, 953 articles were found and 30 were selected; twelve were excluded because one evaluated only benign strictures, one was an editorial, one was a case report, one was a preliminary work, two evaluated patients that also underwent EMR, two were case series studies, one consisted of an overview, and three evaluated only prognostic factors, leaving seven studies.

In the Embase search, we found 103 articles, 34 of which were selected; all were excluded because eleven were abstracts, one was an editorial, thirteen were also found in MEDLINE, four were case reports, and five were case series.

In the CINAHL search, we found 358 articles and selected 3; all were excluded because all 3 were also found in MEDLINE.

One previously selected article was found in Cochrane and Central, and no articles were found in LILACS. In the USP Digital Library, 4 articles were found, but none were selected.

In short, 1461 articles were selected and 8 studies were eligible for our study; 7 were included in our quantitative and qualitative synthesis.

Study characteristics

Methods Seven studies were selected for the review, 3 retrospective and 4 prospective (3 randomized) cohorts published in English.

Participants The included records involved 226 patients. The main inclusion criteria entailed patients with SENs who underwent ESD for at least two-thirds of the esophageal circumference.

Intervention The following therapies were analyzed: oral corticoid, steroid injection, steroid gel application, stent placement, and tranilast associated with ED.

Comparison Since there is still no evidence that any preventive therapy is beneficial with respect to the incidence of stenosis, we compared a group that underwent therapy versus the control group.

Outcomes The primary outcomes assessed were stenosis rates.

The secondary outcomes were number of dilatations and complications.

A summary of the characteristics of the included studies is shown in Table 1.

Description of the interventions

1. Takahashi et al. [19]: The triamcinolone acetate was endoscopically injected immediately after the procedure. Triamcinolone was diluted with 0.9 % NaCl to a final concentration of 10 mg/ml, and then, 0.5 ml aliquots were injected at the base of the artificial ulcer using a 25-gauge, 3-mm needle. Injection commenced at the distal edge of the ulcer base and was repeated evenly at points 10 mm apart toward the proximal edge.
2. Sato et al. [20]: Oral prednisolone was started 2 days after ESD (when patients are permitted oral intake) in a dose of 30 mg/day. The dose was then gradually tapered in decrements of 5 mg/day every 2 weeks for 1 month followed by decrements of 5 mg/day every week for the next 4 weeks. Steroids were discontinued after 8 weeks.
3. Wen et al. [21]: Just after complete ESD was inserted a covered esophageal stent (Sigma) with length ranged from 25 to 180 mm and the diameter ranged from 15 to 18 mm depending of the length and range of the mucosal defect. Esophageal stents were removed 8 weeks post-ESD.
4. Uno et al. [22]: From a few days after ESD without perforation onward, was performed the scheduled EBD procedure (15- to 18-mm CRE balloon) twice per week for 4 weeks, defined as "scheduled EBD," and was administered tranilast 300 mg/d divided in 3 doses after the meal in the therapeutic group for 8 weeks.

5. Hanaoka et al. [23]: A single session of intralesional steroid injections was undertaken immediately after ESD. Triamcinolone acetonide (50 mg/5 ml) was diluted 1:1 with saline to make a 5-mg/ml solution. A 25-gauge needle was used to inject the solution evenly into the residual submucosal tissue of the ulcer bed in 0.5–1.0 ml increments (20–40 punctures). The initial injections were given at the margins of the ulcer, and these were followed by linear injections given from the distal side to proximal side of the ulcer margin totaling 100 mg in each patient regardless of the lesion size.
6. Hashimoto et al. [24]: The intralesion steroid injection was performed using triamcinolone acetonide (10 mg/ml) without further dilution beginning at 3 days after ESD. A 25-gauge, 4-mm needle was used for injections. Triamcinolone was injected in aliquots of 0.2 ml (2 mg) into the cautery ulcer base. Injections were performed equally (1 cm apart) in a semicircumferential fashion. The number of injections per session was dependent on the size of resection and ranged from 9 to 31. The total dose of triamcinolone per session ranged from 18 to 62 mg. Sessions were performed at 3, 7, and 10 days after ESD (total of three sessions).
7. Yamaguchi et al. [15]: Oral prednisolone was started at a dose of 30 mg/day on the third day post-ESD,

tapered gradually (30, 30, 25, 25, 20, 15, 10, and 5 mg for 7 days each) and then discontinued 8 weeks later, except one (12 weeks later).

Risk of bias within studies

Through a systematic approach with defined criteria, the risk of bias was assessed. The data from each selected study are shown below (Table 2).

Results of individual studies

Table 3 shows the results regarding stenosis rate and number of dilatations (Table 4).

It was not possible to analyze the number of dilatations for the resolution of esophageal stenosis after ESD in all studies, because only Takahashi and Sato provided the means and standard deviations. All the studies show, with

Table 2 Quality measures of the analyzed studies—Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Newcastle-Ottawa Scale, and JADAD Scale—bias measures

Studies	Sign	Newcastle	JADAD
Takahashi et al. [19]	High quality	—	3
Sato et al. [20]	High quality	8	—
Wen et al. [21]	Acceptable	—	3
Uno et al. [22]	Acceptable	—	2
Hanaoka et al. [23]	Acceptable	7	—
Hashimoto et al. [24]	High quality	9	—
Yamaguchi et al. [15]	High quality	9	—

Table 4 Average dilatations in different therapies

Studies	Number EBD	P value
Takahashi et al. [19]	I: 6.1 ± 6.2 C: 12.5 ± 10.1	0.038
Sato et al. [20]	I: 13.8 ± 6.9 C: 33.5 ± 22.9	<0.001
Wen et al. [21]	I: 0.45(0–3) C: 3.9(0–17)	< 0.05
Uno et al. [22]	I: 8 + 0 (0–1.75) C: 8 + 4 (0–6.5)	0.0138
Hanaoka et al. [23]	I: 0 (0–2) C: 2 (0–15)	<0.0001
Hashimoto et al. [24]	I: 1.7 (0–20) C: 6.6 (0–22)	<0.001
Yamaguchi et al. [15]	I: 1.7 (0–7) C: 15.6 (0–48)	<0.001

ED endoscopy dilatation, I intervention, C control

Table 3 Risk of stenosis in different therapies

Studies	ARI (stenosis)	ARC (stenosis)	ARR (stenosis)	NNT	CI
Takahashi et al. [19]	0.625	0.875	25	4	–53.73 to 3.727
Sato et al. [20]	1	1	0	—	—
Wen et al. [21]	0.182	0.727	54.55	2	19.73 to 89.36
Uno et al. [22]	0.3333	0.6875	35.42	3	2.48 to 68.35
Hanaoka et al. [23]	0.1	0.655	55.52	2	35.16 to 75.88
Hashimoto et al. [24]	0.19	0.75	55.95	2	30.61 to 81.29
Yamaguchi et al. [15]	0.053	0.318	26.56	4	4.656 to 48.45

ARI absolute risk in intervention, ARC absolute risk in control, ARR absolute risk reduction, NNT number needed to treat, CI 95 % confidence interval

Fig. 1 Search strategy—prevention of esophageal stricture after endoscopy submucosal dissection: systematic review and meta-analysis

Fig. 2 Stenosis rate after esophageal ESD for different preventive therapies

statistical significance ($P < 0.05$), that the use of preventive therapy decreases the number of dilations to resolve dysphagia; however, when performing Student's t test, we

calculated a mean difference of -8 , in favor of preventive therapy, but a P value of 0.07639 , which was not statistically significant.

Synthesis of results*Rate of stenosis*

The data on effect estimates and confidence intervals for each study are shown below. The numerical group-specific summary information, effect size, confidence interval, and percentage weight are also shown in the following tables (forest and funnel plots).

Our evaluations of the frequency of stenosis are shown in the graphs below.

Stenosis rates were available for seven studies ($n = 249$ patients), as shown in Fig. 1. In the pooled analysis, the preventive therapy decreased the risk of stenosis after ESD [risk difference (RD) = -0.39 , 95 % confidence interval (CI) -0.49 to -0.29]. The P value was <0.00001 , indicating statistical significance; however, significant heterogeneity was detected within this comparison ($\chi^2 = 31.21$ and $I^2 = 81$ %; Fig. 1). Sensitivity analysis, through a funnel plot, identified that one study differed from the others [20], as shown in Fig. 2.

Fig. 3 Distribution of stenosis rate in the seven studies after esophageal ESD with different preventive therapies

Exclusion of this study decreased the statistical heterogeneity to 26 % (Figs. 3, 4) and did not affect the finding of decreasing the risk of stenosis, and further improved the results in favor of the use of preventive therapy, as shown in Figs. 3 and 4.

In the new pooled analysis, the preventive therapy decreased the risk of stenosis after ESD (RD = -0.43 , 95 % CI -0.54 to -0.33). The P value for was <0.00001 , indicating statistical significance. Clinically, the exclusion of this study does not significantly affect the overall analysis, because Sato only examined patients submitted to ESD of the entire circumference of the esophagus, which has a known stenosis rate of 100 %.

Because randomized studies present better methodological quality, we decided to conduct a meta-analysis of the risk of stenosis using only randomized studies, as shown in Fig. 5.

In the new pooled analysis, the preventive therapy showed a decreased risk of stenosis after ESD (RD = -0.36 , 95 % CI -0.55 to -0.18). The P value was <0.00001 , statistically significant, and heterogeneity = 0 %. Although slightly different from the results of

Fig. 5 Distribution of the six studies' stenosis rates after esophageal ESD with different preventive therapies (excluded outlier)

Fig. 4 Stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies (excluded outlier)

Fig. 6 Stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies in randomized trials

the previous evaluation, preventative therapy in the randomized studies still reduced the risk of post-ESD stenosis.

We performed another meta-analysis to assess whether non-randomized studies would show similar results.

Stenosis rates were available for the four non-randomized studies ($n = 72$ patients), as shown in Fig. 6. In the pooled analysis, the preventive therapy decreased the risk of stenosis after ESD ($RD = -0.41$, 95 % CI -0.52 to -0.29). The P value was < 0.00001 , indicating statistical significance; however, significant heterogeneity was detected within this comparison ($\chi^2 = 30.91$ and $I^2 = 90\%$, Fig. 7). Sensitivity analysis, through a funnel plot, identified that one study differed from the others [20], as shown in Fig. 8.

Exclusion of this study decreased the statistical heterogeneity to 56 % (Figs. 9, 10) and did not affect the finding of decreased stenosis risk, and further improved the results in favor of the use of preventive therapy, as shown in Figs. 9 and 10.

In the new pooled analysis, preventive therapy decreased the risk of stenosis after ESD ($RD = -0.47$, 95 % CI -0.60 to -0.34). The P value was < 0.00001 , indicating statistical significance. As in the first analysis, clinically, the exclusion of this study does not significantly affect the overall analysis, because Sato only examined patients submitted to ESD with stenosis rates of 100 %.

Fig. 7 Distribution of the stenosis rate after esophageal ESD with different preventative therapies in three randomized studies

Fig. 9 Distribution of stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies in three non-randomized studies

Fig. 8 Stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies in non-randomized trials

Fig. 10 Stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies in non-randomized trials (excluded outlier)

Number of endoscopy dilatations

Regarding the number of dilatations for resolution of stenosis, only two studies provided the data needed to perform the meta-analysis, as shown in Figs. 11 and 12.

The mean difference in the number of dilatations for resolution of the stenosis was -8.57 , favorable to the use of preventive therapy, 95 % CI -13.88 , -3.25 , P value = 0.002 . Analyzing these data, a high heterogeneity was detected ($\chi^2 = 3.28$ and $I^2 = 70\%$); the funnel plot was drawn and no outlier was detected, so we assumed a true heterogeneity.

Number of complications

Complication rates were available for six studies ($n = 190$ patients), as shown in Fig. 13. In the pooled analysis, there

were no significant differences in the number of complications between groups that received preventative therapy and those that did not ($RD = 0.00$, 95 % CI -0.06 to 0.07). The P value was 0.97 , which was not statistically significant. Heterogeneity [$I^2 = 0\%$], as demonstrated in Fig. 9. No major complications were noted in any of the studies.

In the study of Hanaoka, two complications occurred in the therapy group ($2/30 = 7\%$), a deep laceration without drilling and a local bleeding that required hemostatic therapy; however, this study did not describe whether there were any complications in the control group, so Hanaoka's study was excluded from the meta-analysis of the complications, as shown in Figs. 13 and 14.

To assess whether these results also occurred if we selected only randomized studies, we performed another meta-analysis, as shown in Figs. 15 and 16.

Fig. 11 Distribution of stenosis rate after esophageal ESD with different preventive therapies in four non-randomized studies (excluded outlier)

Fig. 13 Distribution of endoscopy balloon dilatations for resolution of stenosis after esophageal ESD with different preventive therapies in two studies

Fig. 12 Number of endoscopy balloon dilatations for resolution of stenosis after esophageal ESD with different preventive therapies

Fig. 14 Complication rate after esophageal ESD with different preventive therapies

In the new pooled analysis, there was no significant difference in the number of complications between groups that received therapy and those that did not (RD = 0.02, 95 % CI -0.09 to 0.14). The *P* value was 0.26, and heterogeneity [I^2] = 25 %.

To confirm whether these results were also true in non-randomized studies, we conducted another meta-analysis (Figs. 17, 18).

In the new pooled analysis, there was no significant difference in the number of complications between groups that received therapy and those that did not (RD = -0.02,

95 % CI -0.09 to 0.5). The *P* value was 0.63 and heterogeneity [I^2] = 0 %.

Additional analyses

Although there is no consensus in the literature about the best technique, local injection of corticosteroids after esophageal ESD has promise. In view of this, we compiled the studies that utilized this technique to evaluate the results with regard to reductions in stenosis rate, as shown in Figs. 19 and 20.

In the pooled analysis, the preventive therapy decreased the risk of stenosis after ESD (RD = -0.48, 95 % CI -0.62 to -0.34). The *P* value was <0.00001 and heterogeneity = 40 % (Fig. 21).

Discussion

In Japan, the ESD method has become the method of choice for the resection of SENs within the esophagus [25, 26]. Although the quality of life after endoscopic treatment is much better than after extended esophagectomy with dissection of regional lymph nodes, a standard surgical procedure for the treatment of esophageal cancer, esophageal stenosis after the endoscopic treatment is a clinical problem for some patients [27]. More significantly, once a severe esophageal stricture has developed, it is difficult to reverse the condition [28].

Fig. 15 Distribution of the six studies' complication rates after esophageal ESD with different preventive therapies to prevent stenosis

Fig. 16 Complication rates after esophageal ESD with different preventive therapies in randomized studies

So far, no prophylactic therapy is indicated after extensive esophageal ESD to prevent postoperative stenosis; however, these recent studies show a decreased risk of stenosis and fewer endoscopic dilatations for the treatment of stenosis without increasing the number of complications.

Theoretically, steroids are the most suitable choice, owing to their mechanism of action, modulating wound healing by preventing inflammation by reducing prolyl hydroxylase, which helps reduce collagen tissue [15, 24, 29, 30].

However, treatment with corticosteroids, especially at high oral doses, may raise concerns associated with adverse effects, including immunosuppression, diabetes, psychiatric disorders, osteoporosis, optical damage, and peptic ulcer disease [15]. Thus, the use of lower dosages with the local injection could minimize these side effects, but sometimes cannot be performed if the patients are in use of platelet anticoagulants or antiplatelet agents for the treatment of cardiovascular or cerebrovascular disease. In addition, the potential risk of esophageal perforation and mediastinitis and pleural effusion is associated with local therapy [31].

Therefore, in patients presenting prohibitive risks for the use of corticosteroids, prevention of esophageal strictures

by the use of stents may be a good choice despite the risk of migration.

So in our study, the best results were observed from the use of local corticosteroid injection and placement of a fully covered stent after ESD. Therefore, a randomized clinical trial comparing the two techniques can help define the best technique.

A promising technique under development is the use of tissue-engineered cell sheets obtained through buccal mucosa cell culture. These sheets are endoscopically transplanted directly to the ulcer surfaces of patients who recently underwent ESD. This technique achieved complete re-epithelialization and no stenosis or postoperative dysphagia in patients undergoing ESD exclusively of the esophagus [32].

Limitations

A major criticism of this review is due to large heterogeneity of the selected papers, including prospective, retrospective, randomized, and non-randomized studies. However when analyzes were performed in separate groups (total, randomized and non-randomized) the results were similar. The low number of patients, 249, can also be a bias

Fig. 17 Distribution of complication rates in the three randomized studies of esophageal ESD with different preventive therapies to prevent stenosis

Fig. 19 Distribution of complication rates in the three non-randomized studies of esophageal ESD with different preventive therapies to prevent stenosis

Study or Subgroup	Preventive Therapy		No Preventive Therapy		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
Hashimoto et al, 2011	0	21	0	20	39.3%	0.00 [-0.09, 0.09]	2011	
Yamaguchi et al, 2011	0	19	1	22	39.1%	-0.05 [-0.17, 0.08]	2011	
Sato et al, 2013	0	10	0	13	21.7%	0.00 [-0.16, 0.16]	2013	
Total (95% CI)		50		55	100.0%	-0.02 [-0.09, 0.05]		
Total events	0		1					
Heterogeneity: Chi ² = 0.40, df = 2 (P = 0.82); I ² = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)								

Fig. 18 Complication rates after esophageal ESD with different preventive therapies in non-randomized studies

Fig. 20 Stenosis rate after esophageal ESD using steroid injection

Fig. 21 Distribution of stenosis rates in the three studies of esophageal ESD using steroid injection

in our study, but this occurs because to the limited number of studies. However, even with this small number of patients, we found in some analyses, as in Figs. 6, 14, and 18, heterogeneity of 0 % and similar weights between studies.

Another important bias across the studies is the duration of follow-up. Of the seven studies included, two [21, 23] had follow-up less than 1 year or not clear. Despite the stenosis manifest generally in 3–5 weeks (when occurs the epithelialization), these patients should have continuous monitoring, not only by the risk of stenosis but also to investigate recurrences and metachronous lesions.

Recurrence of cancer, although not the purpose of our meta-analysis, is mentioned in only three papers [15, 20, 22]. Guo et al. [33] in a review showed that recurrence rate post-ESD is 0.3 %; however, the gold standard therapy remains the esophagectomy. Despite the importance of reducing the stenosis rate, we must maintain appropriate oncologic resections.

Conclusions

Endoscopic resection of early esophageal tumors, compared with surgical treatment, has lower morbidity and significantly improves quality of life. However, when endoscopic resection was greater than 2/3 of the total

circumference, postoperative stenosis rates rose excessively, reducing quality of life.

To reduce these rates, various preventive therapies are being developed, although without being established as protocol. Our study demonstrates that such therapeutic practices reduce the risk of stenosis and the number of endoscopic dilatation for resolution of stenosis without increasing the number of complications.

Randomized clinical trials, with more patients and longer follow-up comparing different therapeutics with each other, are still necessary; however, all of these patients should receive some preventive therapeutic.

Compliance with ethical standards

Disclosures J. F. Oliveira, E. G. H. Moura, W. M. Bernardo, E. Ide, S. Cheng, M. Sulbaran, C. M. L. Santos, and P. Sakai have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Herszényi L, Tulassay Z (2010) Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14:249–258
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF (1998) Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83:2049–2053
3. Kuwano H, Nishinuma Y, Ohtsu A, Kato H, Kitagawa Y, Tamai S, Toh Y, Matsubara H (2007) Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus. April 2007 edition; part I. Edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 5:61–73
4. Endoscopic Classification Review Group (2005) Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract: update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 37(6):570–578
5. Participants in the Paris Workshop (2003) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 58(6 Suppl):S3–S43
6. Katada C, Muto M, Manabe T et al (2003) Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 57:165–169
7. Chennat J, Konda VJ, Ross AS et al (2009) Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma—an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 104:2684–2692
8. Repici A, Hassan C, Carlino A et al (2010) Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell

- carcinoma: result from a prospective western series. *Gastrointest Endosc* 71:715–721
9. Neuhaus H (2009) Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view of Europe. *Dig Endosc* 21:S4–S6
10. Mori H, Rafiq K, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Oryuu M, Suzuki Y, Masaki T (2013) Steroid permeation into the artificial ulcer by combined steroid gel application and balloon dilatation: prevention of esophageal stricture. *J Gastroenterol Hepatol* 28(6):999–1003. doi:10.1111/jgh.12154
11. Ono S, Fujishiro M, Niimi K et al (2009) Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc* 70:860–866
12. Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T et al (2011) Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol* 11:46
13. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S et al (2011) Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomized trial. *Gut* 60:765–773
14. Ono S, Fujishiro M, Niimi K et al (2009) Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 41:661–665
15. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T et al (2011) Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 73:1115–1121
16. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, the PRISMA-P Group (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 349:g7647
17. (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2014
18. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560
19. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M (2015) A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 15(1):1
20. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE (2013) Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 78(2):250–257. doi:10.1016/j.gie.2013.01.008
21. Wen J, Lu Z, Yang Y, Liu Q, Yang J, Wang S, Wang X, Du H, Meng J, Wang H, Linghu E (2014) Preventing stricture formation by covered esophageal stent placement after endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 59(3):658–663. doi:10.1007/s10620-013-2958-5. Erratum in: *Dig Dis Sci*. 2014 Oct;59(10):2607. Linghu, Enqiang [added]
22. Uno K, Iijima K, Koike T, Abe Y, Asano N, Ara N, Shimosegawa T (2012) A pilot study of scheduled endoscopic balloon dilation with oral agent tranilast to improve the efficacy of stricture dilation after endoscopic submucosal dissection of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 46(9):e76–e82. doi:10.1097/MCG.0b013e31824ff76
23. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y (2012) Intraleisional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 44(11):1007–1011. doi:10.1055/s-0032-1310107
24. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y (2011) The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 74(6):1389–1393. doi:10.1016/j.gie.2011.07.070
25. Toyonaga T, Man IM, East JE et al (2013) 1,635 endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc* 27:1000–1008
26. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T et al (2013) Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: current status of various techniques. *Dig Endosc* 25(Suppl. 1):13–19
27. Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S (2009) Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 22(7):626–631. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.00954.x
28. Wang C, Lu X, Chen P (2013) Clinical value of preventive balloon dilatation for esophageal stricture. *Exp Ther Med* 5(1):292–294
29. Miyashita M, Onda M, Okawa K et al (1997) Endoscopic dexamethasone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrotomy. *Am J Surg* 174:442–444
30. Werner S, Grose R (2003) Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835–870
31. Kochhar R, Makharia GK (2002) Usefulness of intraleisional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 56:829–834
32. Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, Sasaki R, Namiki H, Okano T, Yamamoto M (2012) Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology* 143(3):582–588.e1–2. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.050
33. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP (2014) Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 20(18):5540–5547. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5540 (review)