Juliana Bomfim dos Santos

**Fatores de risco para eventos adversos em dissecação endoscópica
de submucosa colorretal: revisão sistemática e meta-análise**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Juliana Bomfim dos

Fatores de risco para eventos adversos em
dissecção endoscópica de submucosa colorretal :
revisão sistemática e meta-análise / Juliana
Bomfim dos Santos. -- São Paulo, 2021.

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

Programa de Ciências em
Gastroenterologia. Orientador: Fauze
Maluf Filho.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais
2.Dissecção endoscópica de submucosa 3.Endoscopia
do sistema digestório 4.Perfuração intestinal
5.Hemorragia 6.Eventos adversos 7.Colonoscopia

USP/FM/DBD-044/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Nilton e Tânia, pelo amor incondicional, pelo apoio incessante à minha carreira, por serem meus maiores exemplos de profissionais éticos e carinhosos, a quem serei eternamente grata.

À minha irmã, Ana Claudia, minha grande amiga e companheira na vida, que sempre vibrou a cada conquista minha.

A meu cunhado, Mauricio, pelo excepcional apoio e incentivo durante esse trabalho.

Aos meus sobrinhos, Rafaela e Arthur e minha avó Juraci, por seu amor e carinho.

Ao meu namorado, Gabriel, que esteve ao meu lado na construção dessa dissertação, de quem sempre recebi amor, compreensão e estímulo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho, ilustre exemplo acadêmico, que me concedeu a honra de ser meu orientador nesse trabalho, minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Moacyr Cuce Nobre, pelas brilhantes orientações e incentivo acadêmico.

A professora Dra. Claudia Pinto Marques de Souza de Oliveira, coordenadora do programa de pós-graduação em ciências em gastroenterologia, ao professor Dr. José Jukemura, membro da comissão coordenadora e ao Dr. Ulysses Ribeiro Jr., suplente do coordenador do programa de pós-Graduação, por terem me permitido participar do programa de pós-graduação em ciências em gastroenterologia.

Aos Prof Dr. membros da banca do exame de qualificação e defesa, por sua disponibilidade e paciência.

A Vilma Libério, secretária do programa de pós-graduação em ciências em gastroenterologia, pela paciência, disponibilidade e presteza.

Aos grandes mestres e colegas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, local onde realizei minha formação acadêmica e programas de residências médicas.

A todos os pacientes que contribuíram para a realização desse estudo e para minha formação profissional.

Resumo

A dissecação endoscópica de submucosa (ESD) é tratamento bem estabelecido para tumores colorretais superficiais. No entanto, sua dificuldade técnica e suas elevadas taxas de eventos adversos, comparadas à ressecção endoscópica por mucosectomia em *piecemeal* (EPMR) geram preocupação o que provavelmente contribui para o desencorajamento da ampla utilização da técnica. O debate acima nos estimulou a realizar uma revisão sistemática com o objetivo de identificar os fatores de risco para eventos adversos na dissecação endoscópica de submucosa de tumores colorretais. Conduzimos o presente estudo seguindo o PRISMA *statement* e o cadastramos na plataforma PROSPERO (*University of York*) *international database* (CRD42016042625). As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e LILACS para publicações que abordassem fatores de risco para eventos adversos de ESD colorretais publicadas até abril de 2020. Consideramos perfuração e sangramento como os desfechos principais e ainda abordamos eventos adversos em geral, estenoses e síndrome pós-coagulação. Quanto aos fatores de risco, os dividimos em três categorias: relacionados ao paciente, ao tumor e ao procedimento. No total, foram incluídos 22 estudos para análise. Encontramos as seguintes variáveis como fatores de risco independentes para perfuração: fibrose com *odds ratio* (OR) de 2,90 (IC 95% 1,83-4,59), localização em cólon direito de 2,35 (IC 95% 1,58-3,50), localização cólica de 1,98 (IC 95% 1,24-3,18) e lesões de maiores dimensões de 2,17 (IC 95% 1,47-3,21), bem como endoscopistas experientes como fator protetor, com OR=0,62 (IC 95% 0,45-0,86). Com relação ao desfecho sangramento, a localização em reto foi identificada como fator de risco independente, com OR de 3,55 (IC 95% 2,06-6,12).

Por meio das diversas meta-análises realizadas, pudemos resumir os principais fatores de risco para perfuração e sangramento após ESD colorretal, bem como estabelecer melhores níveis de evidência. Dessa maneira, foi possível prover informações importantes para o julgamento clínico daqueles que já realizam esse procedimento e ajudar no processo de aprendizagem dessa técnica desafiadora.

Abstract

Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) is already an established treatment for superficial colorectal tumors. However, its technical difficulty and high adverse events rates, compared to endoscopic piecemeal mucosal resection, are a concern and have probably contributed to discouragement in its widespread adoption. The debate mentioned above stimulated us to perform a systematic review aiming to identify risk factors for colorectal ESD-related adverse events. We conducted this study following the PRISMA statement and registered in PROSPERO (University of York) international database (CRD42016042625). We searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and LILACS for the articles focused on risk factors for colorectal ESD-related adverse events published until April 2020. We considered perforation and bleeding as the main adverse events, and we also mentioned post-coagulation syndrome, stenosis and adverse events in general. As to risk factors, we divided into three categories: related to the patient, to the tumor and the procedure. We included a total of 22 qualified studies in this analysis. We found that fibrosis had an odds ratio (OR) for perforation of 2.90 (95% CI [1.83- 4.59], right colon location of 2.35 (1.58-3.50), colonic location of 1.98 (1.24-3.18), and larger size of 2.17 (1.47-3.21), as well as one protective factor, the endoscopist experience OR=0.62 (0.45-0.86). For bleeding, we found rectal location to be a risk factor (OR= 3.55 [2.06-6.12]). Through the several meta-analyses we could summarize the main risk factors for perforation and bleeding on colorectal ESD, as well as establish better levels of evidence. Our results provided insightful information for clinical judgment on regions where colorectal ESD is already widespread and help in the learning process of this challenging technique.

Lista de abreviaturas e siglas

Centímetros (cm)

Dissecção endoscópica de submucosa (ESD)

Exame imunohistoquímico para pesquisa de sangue oculto nas fezes (FIT)

Gramas por decilitro (g/dL)

Graus Celsius (° C)

Intervalo de confiança (IC)

Lesão de crescimento lateral (LST)

Lesão de crescimento lateral do tipo granular (LST-G)

Lesão de crescimento lateral do tipo não granular (LST-NG)

Milímetros (mm)

National Aeronautical and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX)

Odds ratio (OR)

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

Ressecção endoscópica por mucosectomia em *piecemeal* (EPMR)

Japan Gastroenterological Endoscopy Society (JGES)

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

Trato gastrointestinal (TGI)

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	4
2.1. Protocolo e registro	4
2.2. Critério de elegibilidade	4
2.3 Estratégia de busca.....	4
2.4 Seleção dos estudos	5
2.5 Extração de dados	5
2.6 Definição de eventos adversos.....	5
2.7 Fatores de risco.....	6
2.8 Análise estatística	6
2.9 Análise do risco de viés.....	7
3. Resultados.....	8
3.1. Perfuração	9
3.1.1. Fatores de risco para perfuração relacionados ao paciente	13
3.1.2. Fatores de risco para perfuração relacionados ao tumor	14
3.1.3. Fatores de risco relacionados ao procedimento	19
3.2. Sangramento	21
3.2.1. Fatores de risco relacionados aos pacientes	26
3.2.2. Fatores de risco relacionados ao tumor	28
3.2.3. Fatores de risco relacionados ao procedimento	30
3.2.3. Outros fatores estudados:	30
3.3. Estenose	32
3.4. Síndrome pós-coagulação	34
3.5. Eventos adversos em geral	36
4. Discussão	39
5. Limitações	42
6. Perspectivas futuras e experiência brasileira	43
6.1. Estudos de custo-efetividade.....	43
6.2. Métodos auxiliares em ESD	45
6.2.1. Métodos de tração	45
6.2.2. ESD assistida por métodos magnéticos	46
6.3. Experiência ocidental e brasileira	47
7. Conclusão.....	49
8. Referências.....	50
9. Apêndice.....	60

9.1. Tabela com a pontuação do GRADE para cada artigo selecionado	60
---	----

Sumário das figuras e tabelas

Equação 1- Fluxograma da estratégia de busca..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 1-- Sexo como fator de risco para perfuração	13
Figura 2- Comorbidades como fator de risco para perfuração	13
Figura 3- Idade como fator de risco para perfuração	14
Figura 4- Localização no cólon como fator de risco para perfuração	14
Figura 5- Localização em cólon direito como fator de risco para perfuração	15
Figura 6- Adenocarcinoma como fator de risco para perfuração	15
Figura 7- Adenocarcinoma como fator de risco para perfuração- análise de sensibilidade...	16
Figura 8- Carcinoma submucoso como fator de risco para perfuração.....	16
Figura 9-Tipo macroscópico como fator de risco para perfuração	16
Figura 10- -Tipo macroscópico como fator de risco para perfuração-análise de sensibilidade	17
Figura 11-Tamanho como fator de risco para perfuração	17
Figura 12- Corte de 30 mm como fator de risco para perfuração.....	18
Figura 13-Corte de 50 mm como fator de risco para perfuração.....	18
Figura 14- Fibrose como fator de risco para perfuração	18
Figura 15- Experiência do endoscopista como fator de risco para perfuração	19
Figura 16- Idade como fator de risco para sangramento	26
Figura 17- Sexo como fator de risco para sangramento	27
Figura 18- Uso de agentes antitrombóticos como fator de risco para sangramento	27
Figura 19- Localização como fator de risco para sangramento	28
Figura 20-- Localização como fator de risco para sangramento- análise de sensibilidade....	28
Figura 21- Histologia adenocarcinoma como fator de risco para sangramento	29
Figura 22- Tipo macroscópico como fator de risco para sangramento.....	29

Tabela 1- Características dos estudos selecionados para o estudo dos fatores de risco para perfuração.....	10
Tabela 2- Características dos estudos selecionados para o estudo dos fatores de risco para sangramento	22
Tabela 3- Características dos estudos de selecionados.....	33
Tabela 4- Características dos estudos de selecionados.....	35
Tabela 5- Características dos estudos de selecionados.....	37
Tabela 6- Características dos estudos de custo-efetividade.....	44

1. Introdução

O câncer colorretal permanece um importante problema de saúde pública no mundo, com uma incidência global de 1,9 milhões casos e 935.000 mortes de acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde em 2020.[1] Desse modo, visando diminuir o impacto dessa doença, foram desenvolvidos programas de rastreamento, com diferentes estratégias[2]. Essas, podem ser divididas em duas categorias: exames de fezes, que visam detectar o câncer propriamente dito e exames estruturais, que além da detecção da neoplasia, podem identificar lesões pré-malignas[2].

Diversos estudos com diferentes desenhos demonstraram o benefício da colonoscopia na prevenção do câncer colorretal [3]. Além da detecção precoce, por meio da identificação de lesões pré-malignas, há a possibilidade de ressecção endoscópica desses tumores, por meio de diferentes técnicas [3]. Para lesões sésseis maiores do que 20 mm existem duas possibilidades de ressecção endoscópica: a dissecação endoscópica de submucosa (ESD) e a ressecção endoscópica por mucosectomia a “piecemeal” (EPMR).

Enquanto a *Japan Gastroenterological Endoscopy Society* (JGES) apresenta critérios mais abrangentes para a aplicação da ESD em tumores colorretais [4], a *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) e a *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) argumentam que a sua indicação limita-se a poucos casos e explicitam diversas restrições à ampla utilização dessa técnica, destacando-se as dificuldades relacionadas ao reembolso pelo sistema de saúde, dificuldades de treinamento, tempo prolongado do procedimento, maior risco de eventos adversos em relação à EPMR e a falta de estudos demonstrando a sua superioridade comparada ao tratamento cirúrgico [5, 6].

Com relação às diferenças entre os resultados da ESD e EPMR, existem diversas meta-análises publicadas. Nesses estudos, a ESD mostra-se superior à EPMR quanto à menor taxa de recorrência [7–11], maior taxa de ressecção em bloco [9, 10, 12–15] e de ressecção curativa [7, 10–12, 14–16]. No entanto, a taxa de perfuração é maior com essa técnica [9–12, 14], bem como a necessidade de intervenção operatória devido a eventos adversos [12, 15].

Dentre os eventos adversos encontrados na literatura, podemos destacar: eventos adversos em geral [17–20], perfuração[21–30] , sangramento[31–35], estenose [36–38] e síndrome pós-coagulação.[39–41].

A perfuração após ESD colorretal é um dos eventos adversos que mais preocupa os endoscopistas, ocorrendo em cerca de 5,2% dos casos (variando de 4,4%- 6,1%).[12] Apesar da maior parte dos casos ser tratado com clipagem, antibióticos endovenosos e jejum, há o ônus do aumento de tempo de internação e possíveis eventos adversos decorrentes do uso de antibióticos. [42] Quanto aos fatores de risco para esse evento adverso, há ainda poucos e controversos estudos na literatura. Alguns autores apontaram que o tamanho maior do tumor [21, 28, 29, 42, 43]; a presença de fibrose submucosa [16, 21, 23, 28–30, 44]; a localização da lesão no cólon [21]; a falta de habilidade no manejo do aparelho [27] e o tempo prolongado do procedimento [28] poderiam estar relacionados com maior risco de perfuração.

Outro evento adverso temido e comum é o sangramento tardio. De acordo com os dados na literatura, a proporção dele é cerca de 2.7% (variando de 2.2%-3.2%). [12] Alguns poucos estudos apontaram fatores de risco para hemorragia após ESD colorretal como uso de agentes antitrombóticos, hipertensão, tamanho da lesão ressecada, lesões sésseis ou ocorrência de sangramento arterial durante o procedimento [45].

Quanto a outros eventos adversos, podemos citar a estenose colorretal e a síndrome pós-coagulação. A estenose colorretal associada à ESD é evento raro, sendo necessário o envolvimento de pelo menos 90% da circunferência do órgão para sua ocorrência [38, 44]. Com relação à síndrome pós-coagulação sua incidência é estimada em 4.8-14.2% [45]. Os fatores de risco para ela seriam sexo feminino, tamanho do tumor, tempo do procedimento, localização da lesão em cólon direito e fibrose submucosa [45].

As altas taxas de eventos adversos e a dificuldade técnica provavelmente contribuem para o desencorajamento da adoção dessa técnica em países ocidentais. Especialmente nos Estados Unidos, especialistas advogam que, ao contrário da EPMR, a ESD colorretal é técnica desafiadora e cara, com curva de aprendizado alta e baixo retorno financeiro [46].

O debate exposto acima nos estimulou a realizar revisão sistemática com o objetivo de identificar os fatores de risco para eventos adversos na ESD colorretal. Desse modo, seria possível apontar quais fatores poderiam auxiliar no processo de aprendizagem ou ainda no julgamento clínico daqueles que já são especialistas.

2. Métodos

Conduzimos revisão sistemática seguindo o PRISMA *statement* [47].

2.1. Protocolo e registro

O presente estudo foi cadastrado na plataforma PROSPERO da Universidade de York sob o número de identificação CRD42016042625.

2.2. Critério de elegibilidade

A estratégia de busca foi encontrar estudos que abordassem fatores de risco para eventos adversos em pacientes submetidos a ESD de neoplasias colorretais. As seguintes bases de dados foram pesquisadas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e LILACS, até abril de 2020.

2.3 Estratégia de busca

Foram aplicadas as seguintes estratégias nas bases já mencionadas previamente:

No **PubMed**: (("endoscopy"[Mesh Terms] OR "endoscopy"[All Fields] OR "endoscopic"[All Fields]) AND submucosal[All Fields] AND ("dissection"[Mesh Terms] OR "dissection"[All Fields]) AND ("rectal neoplasms"[Mesh Terms] OR ("rectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "rectal neoplasms"[All Fields] OR ("rectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "rectal cancer"[All Fields] OR (colorectal[All Fields] OR "colon"[Mesh Terms] OR "colon"[All Fields])) AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])).

No **EMBASE e LILACS**: “endoscopic submucosal dissection”, “journals”.

Na **Cochrane Library** and LILACS: “endoscopic submucosal dissection”.

2.4 Seleção dos estudos

No presente estudo, o critério de inclusão foram artigos que tivessem o desenho de coorte ou caso-controle, sem restrição de idioma, que mencionasse fatores de risco para eventos adversos em ESD de neoplasias colorretais. Quanto aos critérios de exclusão, foram descartados os artigos que mencionassem ESD esofágica ou gástrica, neoplasia neuroendócrina, série de casos ou editoriais, que mencionassem técnicas híbridas, fatores de risco relacionados a história natural do tumor (por exemplo, fatores de risco para metástases linfonodais) ou ainda que visassem validar instrumentos ou técnicas em modelos animais. Para os resumos achados em duplicidade, eles foram considerados apenas uma vez.

2.5 Extração de dados

Considerando as especificações estabelecidas por Zhang et al.[48], dois pesquisadores independentes selecionaram os resumos elegíveis e realizaram uma reunião de consenso com 100% de concordância para avaliação dos artigos na íntegra. Após essa etapa, a extração de dados foi realizada alimentando-se as frequências absolutas das variáveis de interesse de acordo com a ocorrência ou não de cada evento adverso.

2.6 Definição de eventos adversos

A partir de dados da literatura, adotaram-se cinco eventos adversos principais: eventos adversos em geral, perfuração, sangramento, estenose e síndrome pós-coagulação.

A perfuração imediata foi considerada quando diagnosticada durante o procedimento. Perfurações tardias foram definidas como aquelas que ocorreram após a finalização do procedimento, diagnosticadas por meio de sintomas clínicos associados à presença de ar livre em exames de imagem.

Os autores dos estudos primários, incluídos nessa revisão, não consideraram o sangramento intraoperatório como um evento adverso.

O sangramento pós-operatório consistiu em sangramento visível da úlcera pós-procedimento, com necessidade de hemostasia endoscópica, associado à queda de 2g/dL no nível de hemoglobina e exteriorização [49].

Estenose foi definida como o estreitamento da luz do órgão, não permitindo a passagem do aparelho.

Síndrome pós-coagulação é caracterizada por dor abdominal que ocorre até 4 dias após o procedimento, na ausência de sinais de perfuração, associada à febre de mais de 37.7° C [41].

2.7 Fatores de risco

Os fatores de risco foram classificados em três categorias: relacionados ao paciente (idade, sexo, comorbidades e uso de agentes antitrombóticos), relacionados à lesão (localização anatômica, histologia, tipo macroscópico da lesão, presença de fibrose e tamanho da lesão) e relacionado ao procedimento (experiência em ESD, tempo do procedimento).

2.8 Análise estatística

O pacote estatístico Review Manager 5.3. foi utilizado para a meta-análise dos dados. Inicialmente, extraímos as frequências absolutas de cada fator de risco para os desfechos perfuração e sangramento. Para variáveis categóricas, foi aplicado o método de análise de Mantel-Haenszel, com medida de efeito *odds ratio* (OR), adotando-se um modelo de análise randômico. Para as variáveis contínuas, a análise utilizada foi o método do inverso da variância com modelo de efeito randômico e medida de efeito diferença das médias. Em ambos os casos o intervalo de confiança (IC) estabelecido foi de 95% e consideramos um valor-*p* menor que 0.05 como estatisticamente significativo. A heterogeneidade foi calculada pelo método I^2 . Quando seu valor superou 50%, conduzimos uma análise de sensibilidade baseado na pontuação do GRADE dos artigos selecionados, ou excluindo os dois estudos com resultados extremos, caso não houvesse mais de 2 artigos com pontuação alta na

escala de risco de viés. Quando a extração de dados absolutos era possível em menos de 3 artigos, optamos por apenas descrever os dados. Os fatores de risco para os desfechos estenose, síndrome pós-coagulação e eventos adversos em geral não foram meta-analisados por dados insuficientes.

2.9 Análise do risco de viés

A ferramenta utilizada para a avaliação da qualidade dos artigos foi o sistema GRADE [50].

3. Resultados

O fluxograma da figura 1 representa a estratégia de busca. No total foram encontrados 591 resumos, após a exclusão de 5 em duplicidade. Dois autores analisaram todos os resumos, selecionando 32 para avaliação em texto na íntegra. Dentre eles, 11 foram excluídos, por não mencionarem os fatores de risco para eventos adversos em ESD colorretal ou por sobreposição de dados publicados por uma mesma instituição em períodos coincidentes. Apenas um texto foi selecionado a partir das referências dos artigos incluídos. Finalmente, foram incluídos 22 artigos no presente estudo para participar da meta-análise. Quatorze mencionaram fatores de risco para perfuração, 7 para sangramento e 1 para ambos.

Fluxograma da estratégia de busca

3.1. Perfuração

Quinze artigos estudaram os fatores de risco para perfuração (Tabela 1). A pontuação do GRADE de cada um deles está disponível no apêndice 1. Dentre os artigos selecionados, 8 especificamente mencionaram em seus objetivos a análise de fatores de risco para perfurações colorretais pós-ESD [21, 23, 25–29, 34]; dois abordaram fatores associados à curva de aprendizagem [22, 30]; um objetivou avaliar a eficácia e segurança da ESD colorretal [17]; outros dois abordaram a relação da fibrose com os desfechos pós-ESD colorretal [19, 24], um teve por objetivo avaliar a efetividade da clipagem do leito de ressecção após a ESD colorretal [51] e finalmente o último avaliou o status atual das ESD colorretais em centros de tratamento endoscópico especializados [20].

Tabela 1- Características dos estudos selecionados para o estudo dos fatores de risco para perfuração

Autor, ano	N	Desenho do estudo	País/ Instituições	Período	GRADE score / nível de evidência- (apêndice)	Fator de risco estudado
Iwatsubo et al., 2018 [25]	635 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único, Japão	Fevereiro 2011- Dezembro 2015	+5/alto	<p>Relacionados ao paciente: sexo, idade</p> <p>Relacionados ao tumor: localização, tamanho, tipo macroscópico, histologia</p> <p>Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista</p>
Yamamoto et al., 2018 [26]	398 lesões em 373 pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único, Japão	Abril 2012- Maio 2016	+5/alto	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de medicações antitrombóticas</p> <p>Relacionados ao tumor: localização, tamanho da lesão, tipo macroscópico, histologia, profundidade da invasão</p> <p>Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista, tempo do procedimento, fechamento com hemoclipes</p>
Hong et al., 2016 [21]	2046 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	9 centros, Coreia	Novembro 2004- Dezembro 2013	+4/ alto	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, comorbidades</p> <p>Relacionados ao tumor: localização, histologia, tipo macroscópico, tamanho da lesão, fibrose</p> <p>Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista</p>

Chong et al., 2016 [22]	71 lesões e pacientes	Coorte prospectiva	Centro único, China	Março 2009- Dezembro 2013	-1/ muito baixo	Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista
Takamaru et al., 2016 [51]	935 lesões e 900 pacientes	Caso-controle	Centro único, Japão	Fevereiro 1998- Fevereiro 2013	+3/ moderado	Relacionados ao paciente: Idade, sexo Relacionados ao tumor: localização, tipo macroscópico, tamanho, histologia, fibrose Relacionado ao procedimento: experiência do endoscopista
Lee et al., 2015 [19]	173 lesões e 170 pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único Coréia do Sul	Janeiro 2010 - Dezembro 2013	+3/ moderado	Relacionados ao tumor: fibrose
Mizushima et al., 2015 [23]	134 lesões e 122 pacientes	Coorte retrospectiva	Dois centros, Japão	Novembro 2009 - Fevereiro 2013	+3/ moderado	Relacionados ao paciente: idade Relacionados ao tumor: localização do tumor, tipo macroscópico, fibrose Relacionados ao procedimento: tempo do procedimento
Takeuchi et al., 2014 [34]	816 lesões e pacientes	Coorte prospectiva	18 centros	Outubro 2007- Dezembro 2010	+5/alto	Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista
Agapov et al., 2014 [30]	44 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único, Rússia	Novembro 2009 - Setembro 2013	0/ muito baixo	Relacionados ao tumor: tamanho da lesão, localização, tipo macroscópico , fibrose, histologia Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista, tempo do procedimento
Ohata et al., 2013 [52]	608 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único, Japão	Julho 2007 - Dezembro 2012	-2/ muito baixo	Relacionados ao tumor: tamanho da lesão

Lee et al., 2012 [27]	499 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único, Coréia	Outubro 2006 – Novembro 2010	+2/ baixo	Relacionados ao paciente: idade, sexo, comorbidades Relacionados ao tumor: localização, histologia, tipo macroscópico, tamanho da lesão Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista
Kim et al., 2011 [28]	108 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único Coréia	Março 2007 - Fevereiro 2009	+2/ baixo	Relacionados ao paciente: sexo, comorbidades Relacionados ao tumor: localização, histologia, tipo macroscópico , fibrose Relacionados ao procedimento: tempo de procedimento
Saito et al., 2010 [20]	1111 lesões e 1090 pacientes	Coorte prospectiva	10 centros Japão	Junho 1998 – Fevereiro 2008	+4/ alto	Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista
Matsumoto et al.,2010 [24]	203 lesões e pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único Japão	Novembro 2002- Junho 2009	-3/ muito baixo	Relacionados ao tumor: tamanho da lesão, fibrose Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista
Isomoto et al., 2009 [29]	292 lesões e 278 pacientes	Coorte retrospectiva	Centro único Japão	Mai 2001 – Dezembro 2008	+4/ alto	Relacionados ao tumor: tamanho, fibrose

3.1.1. Fatores de risco para perfuração relacionados ao paciente

3.1.1.1. Sexo

Nessa análise incluímos 6 artigos que estudaram sexo como fator de risco para perfuração, totalizando 3983 pacientes, sendo 2333 homens e 1650 mulheres. Nesse caso, o valor-*p* encontrado não foi significativo e a heterogeneidade foi de 0% (figura 1).

Figura 1-- Sexo como fator de risco para perfuração

3.1.1.2. Comorbidades

Foram 3 artigos incluídos, com o total de pacientes de 2653, sendo 1104 deles com comorbidades e 1549 sem comorbidades. Nessa meta-análise foi possível concluir que a presença de comorbidades não é fator de risco para perfuração, com valor- *p* de 0,70 e 0% de heterogeneidade (figura 2).

Figura 2- Comorbidades como fator de risco para perfuração

3.1.1.3. Idade

Quatro artigos estudaram a idade como fator de risco para perfuração, não sendo significativa a diferença das médias de idade entre os grupos que perfuraram e os que não perfuraram, com o valor- p de 0,59 e a heterogeneidade de 0% (figura 3).

Figura 3- Idade como fator de risco para perfuração

3.1.2. Fatores de risco para perfuração relacionados ao tumor

3.1.2. 1. Localização

3.1.2. 1. 1. Localização cólica em comparação ao reto

Cinco artigos foram incluídos nessa análise, totalizando 3280 pacientes, dos quais 2154 tinham tumores localizados no cólon e 1126 no reto. Foi possível estabelecer que a localização cólica é fator de risco para perfuração, com um valor- p de 0.0003, OR 2,20 com IC de 95% de 1,44 a 3,35 e heterogeneidade de 13% (figura 4).

Figura 4- Localização no cólon como fator de risco para perfuração

3.1.2. 1. 2. Localização em cólon direito comparada a outros locais

Nessa análise foi possível incluir 1975 pacientes e 4 artigos. Quando comparado o cólon direito com outros lugares, incluindo o reto, o risco para perfuração foi 2,35 vezes maior quando comparado a outros lugares, com intervalo de confiança de 95% de 1,58 a 3,50 (figura 5).

Figura 5- Localização em cólon direito como fator de risco para perfuração

3.1.2. 2. Histologia

Na análise realizada, os adenocarcinomas não foram um fator de risco para perfuração quando comparados aos adenomas, com um valor- p de 0,83 e 51% de heterogeneidade (figura 6). Após a análise de sensibilidade, utilizando-se apenas os artigos com pontuação maior ou igual a 4, a heterogeneidade teve um aumento para 75%, porém manteve-se como uma variável não significativa (figura 7). No que se refere à comparação quanto aos adenocarcinomas com invasão submucosa em relação aos restritos à mucosa, também não houve diferença significativa, com heterogeneidade de 0% (figura 8).

Figura 6- Adenocarcinoma como fator de risco para perfuração

Figura 7- Adenocarcinoma como fator de risco para perfuração- análise de sensibilidade

Figura 8- Carcinoma submucoso como fator de risco para perfuração

3.1.2. 3. Tipo macroscópico

No presente estudo a comparação entre lesões de crescimento lateral (LSTs) e lesões polipóides não foi significativa, com valor- p de 0,62 e heterogeneidade de 57%(figura 9). Foram incluídos 7 artigos, totalizando 4065 lesões. Na análise de sensibilidade incluímos apenas os estudos com pontuação maior ou igual a 4 na escala de GRADE, com queda da heterogeneidade para 16% e mantendo a falta de significância estatística (figura 10).

Figura 9-Tipo macroscópico como fator de risco para perfuração

Figura 10- -Tipo macroscópico como fator de risco para perfuração- análise de sensibilidade

3.1.2. 4. Tamanho

3.1.2. 4. 1. Lesões maiores comparadas a lesões menores

A primeira análise realizada consistiu na comparação entre lesões maiores e menores, de acordo com os diferentes cortes definidos em cada artigo. O resultado englobou 5 artigos com 3648 lesões. O OR para perfuração de lesões maiores foi de 2,17 (95%CI 1,47-3,21) com 33% de heterogeneidade (Figura 11).

Figura 11-Tamanho como fator de risco para perfuração

3.1.2. 4. 2. Lesões maiores do que 30/50 mm comparadas a menores

Ainda nesse fator de risco foi possível separar os artigos com cortes em 30 mm e 50 mm. Foram 3 artigos que compararam lesões maiores e menores do que 30 mm, num total de 2837 lesões, com OR de 1,84 (95% CI 1,21-2,78) e 31% de heterogeneidade (Figura 12). Nos 3 artigos em que foi possível avaliar o corte de 50 mm, com 2804 lesões, o OR aumentou para 2,07 (95% CI 1,28-3,34) e a heterogeneidade caiu para 25% (Figura 13).

Figura 12- Corte de 30 mm como fator de risco para perfuração **Figura 13-Corte de 50 mm como fator de risco para perfuração**

3.1.2. 5. Fibrose

Sete artigos abordaram esse fator de risco, totalizando 2956 pacientes. O risco para perfuração foi de 2,90 vezes maior na presença de fibrose em relação a sua ausência (IC 95%= 1,83-4,59), com heterogeneidade de 33% e um valor- $p < 0,0001$ (figura 14).

Figura 14- Fibrose como fator de risco para perfuração

3.1.3. Fatores de risco relacionados ao procedimento

3.1.3. 1. Experiência do endoscopista

No presente estudo, nove artigos abordaram a experiência do endoscopista como fator de risco para perfuração, totalizando 6395 procedimentos. Foi possível comparar a experiência dos endoscopistas, observando-se que endoscopistas mais experientes são fator protetor para perfuração, com OR= 0,62 (IC 95%= 0,45-0,86) e 31% de heterogeneidade (figura 15).

Figura 15- Experiência do endoscopista como fator de risco para perfuração

3.1.3. 2. Tempo do procedimento

Cinco artigos abordaram esse fator de risco, sendo em quatro considerado como não significativo [18, 32, 33, 35, 53], ao contrário dos achados de Yamamoto et al. que apontaram o tempo prolongado do procedimento como fator de risco independente[26].

3.1.3. 3. Utilização de clipe hemostático

Yamamoto et al. descreveram que o fechamento do defeito mucoso ocasionado pela ESD colorretal não foi identificado como fator protetora para

perfuração tardia. [26] Fujihara et al. e Harada et al. corroboraram esse achado [54, 55].

3.1.3. 4. Faca utilizada

Hong et al. estudaram o número de facas utilizadas como fator de risco para perfuração, não encontrando significância estatística entre a utilização de uma, duas ou mais de três [21]. Takeuchi et al. também estudaram esse fator, não encontrando significância estatística [34].

3.1.3. 5. Tipo de solução para injeção submucosa

Apenas Lee et al. estudaram a solução injetada na submucosa como fator de risco para perfuração e acharam que a injeção de ácido hialurônico em relação a solução salina ou glicerol era fator protetor na análise multivariada $OR=0,32$ (IC 95% 0,12-0,84) [27].

3.2. Sangramento

Oito artigos estudaram os fatores de risco para perfuração (Tabela 2). A pontuação do GRADE de cada um deles está disponível no apêndice 1. Dentre eles, seis objetivaram identificar os fatores de risco para sangramento após ESD colorretal [31–33, 35, 53, 56], um as dificuldades técnicas e eventos adversos em ESD colorretal [34] e um a segurança do método [26].

Tabela 2- Características dos estudos selecionados para o estudo dos fatores de risco para sangramento

Autor, ano	N	Desenho do estudo	País/Instituição	Período	GRADE / nível de evidência (apêndice)	Fatores de risco estudados
Chiba et al., 2019 [32]	404 pacientes 439 lesões	Coorte retrospectiva	Centro único, Japão	Abril 2012- Fevereiro 2018	+4/ alto	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de antitrombóticos, comorbidades.</p> <p>Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, tipo macroscópico, histologia, localização, fibrose.</p> <p>Relacionados ao procedimento: tempo de procedimento, uso de hemoclipes, pico de pressão sistólica durante o procedimento, taxa de ressecção em bloco.</p>
Yamamoto et al., 2018 [26]	381 pacientes 398 lesões	Coorte retrospectiva	Centro único Japão	Abril 2012-Maio 2016	+5/alto	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de agentes antitrombóticos, comorbidades</p> <p>Relacionados ao tumor: localização do tumor, tamanho da lesão, tempo de procedimento, tipo macroscópico, histologia</p>

						Relacionados ao procedimento: experiência do endoscopista, fechamento com hemoclipes.
Seo et al., 2018 [31]	1189 pacientes e lesões	Coorte retrospectiva	5 centros, Coreia	Janeiro 2005- Outubro 2016	+5/alto	Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de antitrombóticos, comorbidades. Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, tipo macroscópico, histologia, localização, fibrose. Relacionados ao procedimento: tempo do procedimento, sangramento durante o procedimento
Okamoto, 2017[56]	451 pacientes 509 lesões	Coorte retrospectiva	Centro único, Japão	Abril 2010- Fevereiro 2017	+3/ moderado	Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de anticoagulante, uso de agente antiplaquetário, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina ativada, nível de creatinina. Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, tipo macroscópico, histologia, localização.

Ogasawara et al., 2016 [35]	124 pacientes e lesões	Coorte retrospectiva	Centro único Japão	Abril 2013- Novembro 2015	+3/ moderado	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, comorbidades, uso de agentes antitrombóticos.</p> <p>Relacionados ao tumor: localização, histologia, tipo macroscópico, tamanho da lesão , fibrose</p> <p>Relacionados ao procedimento: tempo do procedimento</p>
Terasaki, 2014*[33]	363 pacientes 377 lesões	Coorte retrospectiva	Centro único Universidade de Hiroshima, Japão	Abril 2006- Agosto 2012	+2/ baixo	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, uso de agentes antitrombóticos.</p> <p>Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, tipo macroscópico, histologia, localização do tumor, fibrose.</p> <p>Relacionados ao procedimento: tempo do procedimento.</p>
Takeuchi et al., 2014* [34]	816 lesões	Coorte prospectiva	18 centros Japão	Outubro 2007- Dezembro 2010	+5/ alto	Relacionados ao tumor: localização.

Suzuki et al., 2014 [53]	317 pacientes 325 lesões	Coorte retrospectiva	Centro único Japão	Janeiro 2009- Junho 2013	+3/ moderado	<p>Relacionados ao paciente: idade, sexo, comorbidades, uso de agentes antitrombóticos.</p> <p>Relacionados ao tumor: localização, histologia, tipo macroscópico, tamanho da lesão.</p> <p>Relacionados ao procedimento: tempo do procedimento.</p>
---------------------------------	---------------------------------	----------------------	---------------------------	--------------------------	--------------	--

* Esses artigos contém dados do Hospital da Universidade de Hiroshima, mas foi possível extrair dados diferentes de cada um deles.

3.2.1. Fatores de risco relacionados aos pacientes

3.2.1. 1. Idade

Cinco artigos abordaram esse fator de risco para sangramento, totalizando 1740 pacientes. Não houve diferença entre os grupos com e sem sangramento pós operatório em relação às idades, com valor-*p* de 0,63 e 0% de heterogeneidade (figura 16).

Figura 16- Idade como fator de risco para sangramento

3.2.1. 2. Comorbidades

Cinco artigos abordaram comorbidades como fator de risco para sangramento. Chiba et al. analisaram 3 doenças (hipertensão, cirrose hepática e doença renal crônica) não obtendo valor-*p* significativo [32]. Ogasawara *et al.* estudaram quatro doenças: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença renal crônica dialítica e doenças hepáticas, não encontrando nenhuma com valor-*p* estatisticamente significativo [35]. Já Suzuki *et al.* além dessas quatro enfermidades, acrescentaram dislipidemia e doença cardiovascular, apresentando o mesmo resultado negativo.[53] Yamamoto *et al.* estudaram as seguintes comorbidades (acidente vascular isquêmico, doença isquêmica do coração, doença renal crônica, cirrose hepática, hiperuricemia, hipertensão e diabetes) corroborando os resultados já encontrados nos outros dois trabalhos [26]. Finalmente, Seo et al. avaliaram hipertensão, diabetes, coronariopatia, fibrilação atrial, valvulopatias, doença cerebrovascular, cirrose hepática e insuficiência renal crônica, também com os mesmos achados [31]. Não foi possível realizar a meta-análise desses resultados, já que não conseguimos a extração de dados absolutos.

3.2.1.3. Sexo

Sete artigos analisaram sexo como fator de risco para sangramento, totalizando 3036 pacientes. Nessa análise foi possível concluir que gênero não é fator de risco para sangramento, com valor- p de 0,31 e 0% de heterogeneidade (figura 17).

Figura 17- Sexo como fator de risco para sangramento

3.2.1.4. Uso de agentes antitrombóticos

Sete artigos analisaram uso de agentes antitrombóticos como fator de risco para sangramento, totalizando 3246 pacientes. Apesar de o OR para sangramento em vigência de terapia antitrombótica ser 1,83, o valor- p não foi significativo (figura 18), com uma heterogeneidade de 48%.

Figura 18- Uso de agentes antitrombóticos como fator de risco para sangramento

3.2.2. Fatores de risco relacionados ao tumor

3.2.2.1. Localização

No presente estudo, sete artigos abordaram localização como fator de risco para sangramento, totalizando 2988 lesões. Por essa análise foi possível estabelecer que a localização no reto é fator de risco para sangramento em relação ao cólon, com OR 3,55 (IC 95% 2,06-6,12) e heterogeneidade de 50% (figura 19). Após a análise de sensibilidade, verificou-se que o OR aumentou para 4,11 (IC 95% 2,40-7,04) e a heterogeneidade caiu para 8% (figura 20). O critério de inclusão na análise de sensibilidade foi pontuação maior ou igual a 4 na escala GRADE para análise do risco de viés e qualidade da evidência. O artigo de Suzuki et al, é o provável responsável por elevar a heterogeneidade na primeira meta-análise, já que é o único que apontou a localização no ceco como fator de risco para sangramento.

Figura 19- Localização como fator de risco para sangramento

Figura 20-- Localização como fator de risco para sangramento- análise de sensibilidade

3.2.2.2. Histologia

Na presente meta-análise, sete artigos estudaram histologia como fator de risco para sangramento, totalizando 5282 lesões. O risco de sangramento do adenoma em relação ao adenocarcinoma foi de 0,72 (IC 95% 0,48-1,06), com heterogeneidade de 36% (figura 21), ou seja, não significativo.

Figura 21- Histologia adenocarcinoma como fator de risco para sangramento

3.2.2.3. Tipo macroscópico

Seis artigos estudaram tipo macroscópico como fator de risco para sangramento, totalizando 2847 pacientes. Essa variável também não foi significativa, com valor- p de 0,35 e heterogeneidade de 31% (figura 22).

Figura 22- Tipo macroscópico como fator de risco para sangramento

3.2.2.4. Tamanho

Sete artigos estudaram tamanho como fator de risco para sangramento, sendo em dois considerado como fator de risco independente para esse desfecho [31, 32]. Ogasawara et al. apontaram que para lesões de reto o tamanho do espécime ressecado foi significativamente maior no grupo com sangramento do que no sem sangramento [35]. Contudo, no estudo de Yamamoto et al. apenas na análise

univariada foi apontado que lesões maiores tinham maior risco de sangramento [26]. Para Suzuki et al., lesões maiores tiveram uma tendência maior ao sangramento, porém esse achado não foi estatisticamente significativo [53]. Já para Chiba et al., lesões maiores do que 40 mm eram um fator de risco independente para sangramento [32] e para Seo et al. as maiores do que 30 mm [31]. Não foi possível a extração de dados suficientes para realizar a meta-análise para esse fator de risco.

3.2.2.5. Fibrose

Quatro artigos estudaram esse fator de risco. Para Ogasawara et al., Chiba et al. e Seo et al. não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo sangramento e o grupo sem sangramento [31, 32, 35]. Ao contrário deles, Terasaki et al. descreveram que a taxa de lesões com fibrose intensa no grupo com sangramento era significativamente maior ($p=0.022$) do que naqueles sem sangramento [33].

3.2.3. Fatores de risco relacionados ao procedimento

3.2.3. 1. Experiência do endoscopista

Apenas Yamamoto et al. estudaram esse fator de risco, não encontrando diferença entre os grupos com mais de 50 casos e os com menos [26].

3.2.3. 2. Tempo do procedimento

Seis artigos abordaram esse fator de risco, sendo que em cinco não houve significância estatística [31–33, 35, 53] e em um foi apontado como fator de risco independente para sangramento.[26] Como não foi possível homogeneizar os dados dos artigos selecionados, não foi realizada a meta-análise nesse item.

3.2.3. Outros fatores estudados:

Suzuki et al. estudaram mais dois fatores de risco não avaliados em outros artigos, sendo eles: o tipo de faca utilizada para o procedimento e o sangramento

significativo durante a ESD. O primeiro não foi estatisticamente significativo e o segundo foi um fator de risco independente para sangramento [53].

Ogasawara et al. também encontraram risco aumentado para sangramento pós-operatório em pacientes com um número maior de sangramentos arteriais durante a ESD [35].

Yamamoto et al. estudaram o fechamento com hemoclipe como fator protetor para sangramento, e apesar de ter sido um fator significativo na análise univariada, esse achado não foi corroborado na análise multivariada [26]. Chiba et al., também não encontrou diferença entre o grupo com e sem sangramento [32].

Okamoto et al. avaliaram os seguintes parâmetros laboratoriais: plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina ativada e creatinina, sendo que nenhum desses foi apontado como fator de risco independente para sangramento [56].

Takeuchi et al. avaliaram o uso de CO² como fator de risco, não sendo ele significativo e ainda reportaram que a não utilização de endoscópios mais finos eram fator de risco independente para sangramento [34].

Finalmente, Seo et al. reportaram que o sangramento tardio é mais comum no grupo com hemorragia durante o procedimento [31].

3.3. Estenose

Três estudos avaliaram os fatores de risco para estenose pós ESD colorretal[36–38]. Em dois deles foi possível concluir que ressecções acometendo mais de 90% da circunferência do reto são o principal fator de risco para estenose[36, 37]. Apenas Hayashi et al. analisaram lesões de cólon, chegando às mesmas conclusões[36]. Já Abe et al. afirmaram que estenoses retais raramente acontecem, mesmo em procedimentos que levam a defeito maior do que 75% da circunferência do órgão[38].

Tabela 3- Características dos estudos selecionado

Autor, ano	N	Desenho do estudo	País/Instituição	Período	Fatores de risco estudados
Ohara et al., 2016 [37]	69 pacientes e 69 tumores	Coorte retrospectiva	Japão, centro único	Abril 2005-Maio 2014	Relacionados ao paciente: sexo, idade Relacionados ao tumor: profundidade do tumor, diâmetro do maior eixo do tumor, maior eixo da peça ressecada, grau do defeito mucoso na circunferência, extensão longitudinal do defeito mucoso, presença de lesão muscular, uso de corticoide para prevenção de estenose
Abe et al., 2016 [38]	26 pacientes	Coorte retrospectiva	Japão, centro único	Janeiro 1998-Julho 2014.	Relacionados ao tumor: Defeito mucoso na circunferência
Hayashi et al., 2017 [36]	841 pacientes 932 lesões	Coorte retrospectiva	Japão, centro único	Setembro 2003-Maio 2015	Relacionados ao paciente: Sexo, idade, comorbidades Relacionados ao tumor: localização do tumor, tipo macroscópico, diâmetro longitudinal e circunferencial da peça ressecada, extensão circunferencial do defeito mucoso, profundidade da invasão Relacionado ao procedimento: tempo do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção curativa

3.4. Síndrome pós-coagulação

Três artigos abordaram fatores de risco para esse tema [39, 40, 57]. Em dois deles o sexo feminino e a localização do tumor no ceco foram fatores de risco independentes[38, 40]. Outros achados foram tempo de procedimento maior que 90 minutos [39] e presença de fibrose submucosa [40]. Para Hong et al., o único fator significativo foi o maior tempo de hospitalização no grupo com síndrome pós-coagulação, porém sem impactar no prognóstico clínico, que foi favorável[57].

Tabela 4- Características dos estudos selecionados

Autor, ano	N	Desenho do estudo	País/Instituição	Período	Fatores de risco estudados
Arimoto et al., 2018 [39]	106 pacientes	Coorte prospectiva	Japão, dois centros	Março 2015- Abril 2016.	Relacionados ao paciente: Idade, sexo Relacionados ao tumor: localização do tumor, tempo de procedimento, tamanho da lesão, duração da hospitalização, frequência de síndrome pós-coagulação
Ito et al., 2018 [40]	692 pacientes e 692 lesões	Coorte retrospectiva	Japão, centro único	Julho 2010- Dezembro 2015	Relacionados ao paciente: Idade, sexo, IMC, Relacionados ao tumor: localização da lesão, tipo macroscópico, tamanho da peça, duração do procedimento, <i>non-lifting sign</i> , fibrose submucosa, profundidade da invasão Relacionado ao procedimento: experiência do endoscopista, instrumento utilizado
Hong et al., 2014 [57]	151 lesões	Coorte retrospectiva	Coréia, centro único	Janeiro 2010- Setembro 2013	Relacionados ao paciente: Idade, sexo, comorbidades, uso de agentes antitrombóticos, preparo do cólon, tempo do procedimento, tempo de hospitalização Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, tipo macroscópico, localização da lesão, tipo de ressecção, tipo histológico

3.5. Eventos adversos em geral

Quatro artigos analisaram como desfecho primário eventos adversos em geral para ESD colorretal [18–20, 52]. Dois fatores de risco principais foram apontados nesses trabalhos, sendo eles tamanho da lesão [20, 52] e a presença de fibrose. [18, 19].

Tabela 5- Características dos estudos selecionados

Autor, ano	N	Desenho do estudo	País/Instituição	Período	Fatores de risco estudados
Saito et.al, 2010[20]	1111 tumores 1090 pacientes	Coorte prospectiva multicêntrica	Japão, 10 instituições	Junho 1998 a Fevereiro 2008	Relacionados ao paciente: Sexo, idade Relacionados ao tumor: tamanho do tumor, localização do tumor, tipo macroscópico, tipo histológico Relacionado ao procedimento: experiência da instituição
Youk et al., 2016 [18]	319 pacientes e lesões	coorte prospectiva	Coréia, duas instituições	Fevereiro 2012- Dezembro 2014	Relacionados ao tumor: Indicação clínica da ESD, histologia, fibrose, tamanho, localização Relacionado ao procedimento: médico
Lee et al., 2015 [19]	173 ESDs	Coorte retrospectiva	Coréia, único centro	Janeiro 2010- Dezembro 2013	Relacionados ao paciente: Idade, sexo, comorbidades, uso de medicações

					Relacionados ao tumor: ,localização do tumor, tipo macroscópico, tipo histológico, fibrose, tamanho da lesão Relacionado ao procedimento: método do procedimento, endoscopista, tempo do procedimento
Ohata et al., 2013[52]	608 lesões	Série de casos	Japão, centro único	Julho 2007 – Dezembro 2012	Relacionados ao tumor: Tamanho do tumor

4. Discussão

O presente estudo é a primeira revisão sistemática e meta-análise a realizar minuciosa avaliação dos fatores de risco para eventos adversos em ESD colorretal.

Considerando o primeiro desfecho analisado, perfuração, pode-se dizer que nenhum fator associado às características do paciente foi considerado significativo. Isso corrobora achados da literatura que já haviam apontado para esse fato [8, 42].

Já para os fatores de risco relacionados à lesão, nosso estudo identificou três características consideradas como fatores de risco independentes. A primeira, que esclarece um ponto controverso, de que tumores no cólon direito tem uma maior chance de perfurar em relação a outros locais, e que o reto é um fator protetor para perfuração. A plausibilidade biológica desse achado advém do fato de que a parede do cólon direito é mais fina do que outros locais, e, portanto, mais susceptível à perfuração. Por meio do mesmo raciocínio é possível concluir que a parede mais espessa do reto é fator que dificulta esse evento adverso. Esses achados corroboram a idéia de que lesões retais seriam mais adequadas para iniciantes e que as do cólon direito deveriam ficar reservadas para os mais experientes. Como a maioria dos artigos divide a localização como cólon direito, esquerdo e reto, não foi possível avaliar se locais de flexura e a junção retossigmóide estão associadas a maior risco de perfuração, consistindo numa limitação. Hori et al. encontraram que locais de flexura eram fatores de risco independentes para esse evento adverso [58], bem como He et al. [59]. Imai et al. reportaram que lesões no cólon esquerdo eram fator de risco independente para perfuração [60]. Esses achados não foram reprodutíveis com os dados disponíveis.

O segundo fator de risco são lesões maiores apresentando maior chance de perfuração. Nessa análise, além de estabelecer que o maior tamanho da lesão é fator de risco independente para perfuração, observamos discreto gradiente- biológico, com o aumento do corte do tamanho da lesão de 30 para

50 mm. Desse modo, lesões menores que 30 mm são mais adequadas para endoscopistas em treinamento.

Finalmente, a fibrose foi o fator de risco mais significativo. Esse achado reforça a idéia de que é necessário ponderar adequadamente procedimentos endoscópicos prévios a ESD que possam contribuir para a formação de fibrose, bem como utilizar esse marcador como parâmetro de alerta durante o procedimento. Dependendo do grau de comprometimento submucoso, esse pode ser considerado um indicativo para abortar o procedimento para endoscopistas menos experientes. Quanto aos fatores preditivos de fibrose, podemos citar tumores maiores que 30 mm, lesões de crescimento lateral do tipo granular mistas e lesões com invasão de submucosa [25, 52].

Dentre os fatores de risco para perfuração relacionados à lesão que não foram significativos, é necessário destacar tipo histológico e tipo macroscópico. No que se refere ao primeiro, nem mesmo quando comparamos adenocarcinomas mucosos em relação aos submucosos foi possível estabelecer uma diferença. Com relação ao último fator, a alta heterogeneidade foi achado importante nessa avaliação. Seu alto valor poderia ser explicado pelas diferentes categorizações e definições em cada texto. Apesar de não ter sido possível comparar os diferentes tipos de LSTs, Nishiyama et al. abordaram esse assunto e não encontraram diferenças quanto ao risco de perfuração tanto para LST-G, como para LST-NG[61].

Finalmente, considerando as características relacionadas ao procedimento, ter mais experiência foi significativo como fator protetor para perfuração. Infelizmente, não há consenso sobre qual é o número crítico que o endoscopista deve atingir para ser considerado experiente. De maneira geral, 50 ESDs parecem ser número de corte satisfatório [21].

No que se refere ao segundo desfecho estudado, sangramento, assim como no primeiro, também não houve fatores de risco significativos relacionados às características dos pacientes. Dentro desse grupo, um resultado interessante foi que o uso de medicações antitrombóticas não gerou risco aumentado para sangramento. Caso esse achado seja verdadeiro, a explicação para ele poderia ser de que os médicos, na maioria das vezes, se baseiam em diretrizes já bem

estabelecidas e suspendem medicações antitrombóticas em pacientes com baixo risco para eventos cardiovasculares e utilizam terapia de ponte com heparina naqueles com alto risco. Além disso, durante o procedimento de ESD há o cuidado de realizar hemostasia por meio do uso de hemoclipes e coagulação de vasos com pinças hemostáticas, minimizando assim as chances de sangramento. No entanto, a alta heterogeneidade encontrada aponta para provável fonte de viés. Dentre os trabalhos selecionados, quatro deles estudaram o uso contínuo de agentes antiplaquetários e antitrombóticos como fator de risco para sangramento. Por outro lado, Okamoto et al. realizaram análises com base na terapia de ponte com heparina, concluindo que seu uso é fator de risco independente para sangramento. Esse achado é consistente com o ensaio clínico de Douketis et al. que encontraram aumento do risco de sangramento com o uso de terapia de ponte em pacientes com fibrilação atrial em uso de warfarina e necessidade de procedimentos invasivos [62].

O principal resultado com relação a esse desfecho é o reto como fator de risco para sangramento. A plausibilidade biológica desse achado seria a maior irrigação desse órgão em comparação ao cólon. Com relação à questão do tamanho da lesão como fator de risco para hemorragia pós-ESD colorretal, ainda não há resposta conclusiva. O trabalho de Chiba et al., aponta para o estabelecimento de corte acima de 40 mm como fator de risco[32].

Quanto aos outros eventos adversos, a estenose é evento raro e é necessária ressecção de no mínimo 90% para que ela ocorra. A dilatação profilática e o uso de corticoesteróides para evitar esse desfecho ainda não estão bem estabelecidos.

Para a síndrome pós-coagulação, os fatores de risco principais são localização da lesão no ceco e sexo feminino.

5. Limitações

A primeira limitação desse estudo é que se trata de meta-análise realizada a partir de estudos observacionais, em geral mais sujeitos a vieses por seu desenho. Em seguida, a falta de padronização das definições dos fatores de risco, especialmente os valores de corte para variáveis contínuas como idade, tamanho da lesão e experiência do endoscopista. Finalmente, uma importante análise que não pode ser realizada foi a comparação da experiência dos países ocidentais com os orientais, já que apenas um artigo russo foi compatível com os critérios de inclusão. Ressalta-se que não foi possível meta-analisar alguns fatores de risco para sangramento como comorbidades, tamanho da lesão, presença de fibrose, experiência do endoscopista e tempo do procedimento, além dos desfechos estenose, síndrome pós-coagulação e eventos adversos em geral, por falta de dados e essa também foi limitação do presente estudo, ligado às informações disponíveis nos estudos primários.

6. Perspectivas futuras e experiência brasileira

6.1. Estudos de custo-efetividade

Existem poucos estudos que abordam a custo-efetividade da ESD colorretal em comparação à EPMR ou ao tratamento cirúrgico (Tabela 6).

Em 2016, Backes et al. publicaram ensaio clínico multicêntrico, em que se comparou a custo-efetividade da ESD colorretal com a EPMR em 6 e 36 meses. A hipótese é de que a ESD seria mais favorável a longo-prazo, sendo mais custo-efetiva pela necessidade de um menor número de colonoscopias e procedimentos, porém ainda não foram publicados os resultados definitivos [63].

Os demais artigos publicados sobre a custo-efetividade da ESD são estudos de coorte, sendo que dois comparam a ESD à EPMR [64, 65]; um em relação à colectomia laparoscópica [66] e o outro quanto ao regime de internação (ambulatorial em comparação à internação) [67] .

Nos estudos que compararam as técnicas endoscópicas, concluiu-se que, apesar do custo inicial da ESD ser significativamente mais alto, os custos cumulativos em 2-3 anos foram comparáveis. Os autores advogam que a ESD deve ser reservada para casos em que há suspeita de carcinoma colorretal superficial.[64] No outro artigo publicado, Bahin et al. compararam a custo-efetividade da EPMR em relação à ESD-seletiva e ESD-universal por um período de 18 meses, obtendo dados de uma coorte ocidental e de achados da literatura, com 1723 lesões em 1765 pacientes. A efetividade foi definida pelo número de cirurgias evitadas por 1000 casos. A ESD seletiva foi a estratégia mais custo-efetiva, prevenindo 19 cirurgias em 1000 casos, sendo necessárias 43 ESDs nessa modalidade. A estratégia de ESD universal preveniria mais 13 cirurgias por 1000 casos, mas com um custo adicional de 210.112 dólares. A ESD-universal só foi custo-efetiva em lesões retais de alto risco [65].

Gamaleldin et al. compararam os resultados da ESD colorretal e da cirurgia laparoscópica, bem como as diferenças de custo dos dois procedimentos para pólipos colorretais maiores do que 2 cm, sem sinais de invasão submucosa. Os autores concluíram que a ESD é técnica custo-efetiva para pólipos benignos [66].

Maseli et al. conduziram um estudo retrospectivo, unicêntrico, incluindo 136 pacientes, que avaliou a segurança, eficácia e custos da ESD coloretal em pacientes internados e ambulatoriais. Eles concluíram que a ESD em pacientes ambulatoriais é segura e custo-efetiva (com uma redução de custo de 941 euros em relação aos pacientes submetidos a 2 dias de internação), sendo portanto o método de eleição para pacientes ASA I/II com menos de 79 anos [67].

Tabela 6- Características dos estudos de custo-efetividade

Autor, ano	Desenho	País/Instituição	Comparação	Objetivos	Resultados
Backes et al., 2016 [63]	Ensaio clínico randomizado	Holanda, multicêntrico	EMR	Comparar a custo-efetividade da ESD em 6 e 36 meses	Ainda sem resultados. A hipótese é que a ESD é mais custo efetiva a longo prazo.
Bahin et al., 2018 [65]	Coorte prospectiva	Austrália, multicêntrico	EMR, ESD-seletiva e ESD-universal	Comparar a custo-efetividade da ESD e EMR para a ressecção de LSTs > 20 mm.	A ESD seletiva é a estratégia de eleição.
Gamaleldin et al., 2018 [66]	Coorte prospectiva	EUA, unicêntrico	Colectomia laparoscópica	Comparar pacientes submetidos a ESD e colectomia laparoscópica por pólipos benignos	ESD é mais custo efetiva que a colectomia para pólipos benignos.
Maseli et al., 2019 [67]	Coorte retrospectiva	Itália, unicêntrico	ESD internado x ambulatorial	Verificar a segurança, eficácia e custos da ESD coloretal em pacientes internados e ambulatoriais	Eles concluíram que a ESD em pacientes ambulatoriais é segura e custo-efetiva (com uma redução de custo de 941 euros em relação aos pacientes submetidos a 2

					dias de internação), sendo, portanto, o método de eleição para pacientes ASA I/II com menos de 79 anos.
Ham et al.,2020 [64]	Coorte retrospectiva	Coréia, unicêntrico	EPMR	Analisar a custo-efetividade por meio da avaliação dos custos e resultados das técnicas	Custo inicial da ESD: significativamente mais alto; Custos em 2-3 anos foram comparáveis e o número de exames de controle foi significativamente mais alto para o grupo de EPMP.

6.2. Métodos auxiliares em ESD

6.2.1. Métodos de tração

Considerando-se que uma das grandes dificuldades da ESD é a exposição da submucosa, foram desenvolvidos alguns métodos de tração para auxiliar nesse ponto.

A técnica mais utilizada para promover melhor exposição da submucosa é o método do clipe com linha, que consiste em acoplar um fio longo de náilon à extremidade de um clipe, passando essa estrutura por dentro do canal de trabalho do endoscópio. A outra extremidade do fio pode ser tracionada, desse modo facilitando a dissecação [68, 69].

Sakamoto et al. criaram dispositivo intitulado *S-O clip (Sakamoto and Osada clip)* que consiste em uma estrutura em espiral com um clipe de metal acoplado em uma extremidade e dois *loops* de náilon na outra; desenvolvido para passagem pelo canal de trabalho do endoscópio [68, 70]. Com esse dispositivo,

é possível promover melhor exposição da submucosa e reduzir o tempo de dissecação.

6.2.2. ESD assistida por métodos magnéticos

O princípio dessa técnica é semelhante às técnicas de tração, porém ao invés do uso de fios de náilon, utiliza-se um dispositivo magnético na borda da lesão inicialmente dissecada e outro extracorpóreo para guiar a tração[68, 71].

6.2.3. Endoscopia de duplo balão

Por vezes a dificuldade em obter uma posição estável em lesões localizadas no cólon pode prejudicar a realização da ESD. Sendo assim, o endoscópico com duplo-balão ou dispositivos que podem ser acoplados ao colonoscópio, permitem a realização do procedimento com maior estabilidade, sem movimentos paradoxais [68].

6.2.4. Robótica e ESD

A ESD convencional apresenta algumas limitações, principalmente no que se refere à apresentação da região submucosa. Portanto, diversos sistemas de endoscopia robótica foram desenvolvidos para facilitar o procedimento. A maioria deles consiste em endoscópio flexível com dois braços acoplados à extremidade do aparelho, que promovem triangulação adequada e procedimentos como tração, incisão, dissecação e hemostasia [72].

Em um piloto de um ensaio clínico randomizado e controlado publicado em 2019, 5 endoscopistas, sem experiência prévia na técnica, foram alocados em 2 grupos para realizar ESD convencional ou assistida por robô em modelos de cólon bovino. Os resultados da ESD assistida por robô foram superiores, com significância estatística, quanto à taxa de ressecção em bloco, menor tempo de dissecação e procedimento, menor taxa de perfuração e com menor sobrecarga física e mental de trabalho, avaliada por meio do instrumento *National Aeronautical and Space Administration Task Load Index* (NASA-TLX) [73].

6.3. Experiência ocidental e brasileira

Há meta-análise que compara a experiência em ESD colorretal de países asiáticos, com a de países não-asiáticos, sendo a taxa de ressecção R0 significativamente menor nesses últimos (71,3% x 85,6% em países asiáticos), assim como a taxa de ressecção em bloco (81,2 % x 93% em países orientais) e necessidade de cirurgia maior (3,1% em países não-asiáticos x 0,8% em países asiáticos).

Com relação a experiência brasileira, existem poucos estudos publicados. Kawaguti et al. relataram uma série de 4 casos em 2019, em que reportaram a técnica de ESD em dois tempos para lesões colorretais extensas (maiores do que 12 cm).

Kimura et al. compararam o grupo submetido a ESD (71 pacientes) ao grupo submetido a microcirurgia endoscópica transanal (27 pacientes), observando resultados semelhantes com relação à taxa de ressecção em bloco e R0, com algumas possíveis vantagens para a aplicação da técnica de ESD como o menor tempo de estadia hospitalar, menores taxas de eventos adversos tardios e recorrência, além de consistir em uma técnica menos invasiva [74].

Em um artigo recentemente publicado na revista Arquivos de Gastroenterologia, 155 endoscopistas (4,4% dos 3512 membros da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva) responderam adequadamente questionário para avaliar a aplicação da ESD no Brasil. Os autores observaram que essa técnica é realizada em 22 dos 26 estados da Federação e 50% deles estão concentrados nas regiões Sul e Sudeste. A maioria dos locais onde se realizam os procedimentos são em hospitais (66,9%) e ambulatorios privados (27,1%). A maioria dos locais de ressecção foram no estômago (72%), seguido pelo reto (57%) e 80% dos endoscopistas reportaram menos de 25 procedimentos. Quanto aos eventos adversos, 15,4% reportaram perfurações e 2,5%, mortalidade após ESD. Cerca de 25% dos respondedores negaram treinamento prático em modelos animais ou visitas a centros de treinamentos; 45,3%

afirmaram que realizaram seu primeiro procedimento sem a supervisão de um especialista e apenas 13,6% publicaram artigos em revistas científicas [75].

7. Conclusão

Dentre as diversas análises realizadas, para o desfecho perfuração os fatores de risco independentes encontrados foram: presença de fibrose, tumores medindo mais do que 30 mm, localização da lesão no cólon direito e endoscopistas menos experientes. Quanto ao desfecho sangramento, o principal achado é o reto como fator de risco. Para aqueles que pretendem iniciar o treinamento em ESD colorretal, a sugestão é ser assistido por um especialista (com mais de 50 procedimentos), selecionar tumores retais menores que 30 mm e realizar hemostasia adequada. Através dessa dissertação, foi possível prover melhores evidências quanto aos fatores de risco para os principais eventos adversos em ESD colorretal.

8. Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Santa Helena FG, Carvalho LP de, Guimarães MRF, Miranda B. Atuais diretrizes do rastreamento do câncer colorretal: revisão de literatura. *Rev AMRIGS.* 2017;;76–83. [http://www.amrigs.org.br/revista/61-01/16_1653_Revista AMRIGS.pdf](http://www.amrigs.org.br/revista/61-01/16_1653_Revista%20AMRIGS.pdf). Accessed 31 Aug 2020.
3. Dekker E, Rex DK. Advances in CRC Prevention: Screening and Surveillance. *Gastroenterology.* 2018;154:1970–84. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.069.
4. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy.* 2015;27:417–34. doi:10.1111/den.12456.
5. Monika Ferlitsch A, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. | *Endosc.* 2017;49:270–97. doi:10.1055/s-0043-102569.
6. Maple DO FASGE JT, Abu Dayyeh MPH BK, Chauhan FASGE SS, Ha Hwang FASGE J, Komanduri S, Manfredi M, et al. Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1311–25. doi:10.1016/j.gie.2014.12.010.
7. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2016;104:138–55.
8. Xu MD, Wang XY, Li QL, Zhou PH, Zhang YQ, Zhong YS, et al. Colorectal lateral spreading tumor subtypes: Clinicopathology and outcome of endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:63–72.
9. Chao G, Zhang S, Si J. Comparing endoscopic mucosal resection with

endoscopic submucosal dissection: The different endoscopic techniques for colorectal tumors. *J Surg Res*. 2016;202:204–15. doi:10.1016/j.jss.2015.12.027.

10. Patel N, Patel K, Ashrafian H, Athanasiou T, Darzi A, Teare J. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Systematic review of mid-term clinical outcomes. *Digestive Endoscopy*. 2016;28:405–16. doi:10.1111/den.12597.

11. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: A systematic review. *Endoscopy*. 2012;44:137–50. doi:10.1055/s-0031-1291448.

12. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86:74-86.e17. doi:10.1016/j.gie.2017.02.024.

13. Wang J, Zhang XH, Ge J, Yang CM, Liu JY, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8282–7. doi:10.3748/wjg.v20.i25.8282.

14. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, Nas H, Thompson C. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016;04:E1030–44. doi:10.1055/s-0042-114774.

15. Arezzo A, Passera R, Marchese N, Galloro G, Manta R, Cirocchi R. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4:18–29. doi:10.1177/2050640615585470.

16. Wang B, Xu X, Wang T, Zheng Z, Chen X, Liu W, et al. Endoscopic submucosal dissection for large colorectal epithelial neoplasms. *Med (United States)*. 2017;96. doi:10.1097/MD.00000000000007967.

17. Doltra A, Dietrich T, Schneeweis C, Kelle S, Doltra A, Stawowy P, et al. Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Fibrosis and Inflammation: From Clinical Practice to Animal Studies and Back Cardiovascular MRI View project Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Fibrosis and Inflammation: From Clinical Practice to Ani. *Biomed Res Int*. 2013;676489:1–2. doi:10.1155/2013.

18. Youk EG, Sohn DK, Hong CW, Lee SD, Han KS, Kim BC, et al. Early Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Neoplasms According to Clinical Indications. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:403–10. doi:10.1097/DCR.0000000000000549.
19. Lee SP, Kim JH, Sung IK, Lee SY, Park HS, Shim CS, et al. Effect of submucosal fibrosis on endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors: Pathologic review of 173 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:872–8. doi:10.1111/jgh.12886.
20. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1217–25. doi:10.1016/j.gie.2010.08.004.
21. Hong SN, Byeon JS, Lee BI, Yang DH, Kim J, Cho KB, et al. Prediction model and risk score for perforation in patients undergoing colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:98–108. doi:10.1016/j.gie.2015.12.011.
22. Chong DHM, Poon CM, Leong HT. Colorectal endoscopic submucosal dissection at a low-volume centre: Tips and tricks, and learning curve in a district hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22:256–62. doi:10.12809/hkmj154736.
23. Mizushima T, Kato M, Iwanaga I, Sato F, Kubo K, Ehira N, et al. Technical difficulty according to location, and risk factors for perforation, in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. *Surg Endosc*. 2015;29:133–9. doi:10.1007/s00464-014-3665-9.
24. Matsumoto A, Tanaka S, Oba S, Kanao H, Oka S, Yoshihara M, et al. Outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors accompanied by fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:1329–37. doi:10.3109/00365521.2010.495416.
25. Iwatsubo T, Takeuchi Y, Yamasaki Y, Nakagawa K, Arao M, Ohmori M, et al. Differences in Clinical Course of Intraprocedural and Delayed Perforation Caused by Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Neoplasms: A

Retrospective Study. *Dig Dis*. 2018;37:53–62. doi:10.1159/000492868.

26. Yamamoto K, Shimoda R, Ogata S, Hara M, Ito Y, Tominaga N, et al. Perforation and postoperative bleeding associated with endoscopic submucosal dissection in colorectal tumors: An analysis of 398 lesions treated in Saga, Japan. *Intern Med*. 2018;57:2115–22. doi:10.2169/internalmedicine.9186-17.

27. Lee EJ, Lee JB, Choi YS, Lee SH, Lee DH, Kim DS, et al. Clinical risk factors for perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD) for large-sized, nonpedunculated colorectal tumors. *Surg Endosc*. 2012;26:1587–94. doi:10.1007/s00464-011-2075-5.

28. Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee KI, Jang BK, Chung WJ, et al. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy*. 2011;43:573–8. doi:10.1055/s-0030-1256339.

29. Isomoto H, Nishiyama H, Yamaguchi N, Fukuda E, Ishii H, Ikeda K, et al. Clinicopathological factors associated with clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. *Endoscopy*. 2009;41:679–83. doi:10.1055/s-0029-1214979.

30. Agapov M, Dvoynikova E. Factors predicting clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in the rectum and sigmoid colon during the learning curve. *Endosc Int Open*. 2014;02:E235–40. doi:10.1055/s-0034-1377613.

31. Seo M, Song EM, Cho JW, Lee YJ, Lee BI, Kim JS, et al. A risk-scoring model for the prediction of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:990-998.e2. doi:10.1016/j.gie.2018.11.029.

32. Chiba H, Ohata K, Tachikawa J, Arimoto J, Ashikari K, Kuwabara H, et al. Delayed Bleeding After Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: When Is Emergency Colonoscopy Needed? *Dig Dis Sci*. 2019;64:880–7. doi:10.1007/s10620-018-5310-2.

33. Terasaki M, Tanaka S, Shigita K, Asayama N, Nishiyama S, Hayashi N, et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29:877–82. doi:10.1007/s00384-

014-1901-3.

34. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo S ei, et al. Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:1275–84. doi:10.1007/s00384-014-1947-2.

35. Ogasawara N, Yoshimine T, Noda H, Kondo Y, Izawa S, Shinmura T, et al. Clinical risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japanese patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:1407–14. doi:10.1097/MEG.0000000000000723.

36. Hayashi T, Kudo S ei, Miyachi H, Sakurai T, Ishigaki T, Yagawa Y, et al. Management and risk factor of stenosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:358–69. doi:10.1016/j.gie.2016.11.032.

37. Ohara Y, Toyonaga T, Tanaka S, Ishida T, Hoshi N, Yoshizaki T, et al. Risk of stricture after endoscopic submucosal dissection for large rectal neoplasms. *Endoscopy.* 2016;48:62–70. doi:10.1055/s-0034-1392514.

38. Abe S, Sakamoto T, Takamaru H, Yamada M, Nakajima T, Matsuda T, et al. Stenosis rates after endoscopic submucosal dissection of large rectal tumors involving greater than three quarters of the luminal circumference. *Surg Endosc.* 2016;30:5459–64. doi:10.1007/s00464-016-4906-x.

39. Arimoto J, Higurashi T, Kato S, Fuyuki A, Ohkubo H, Nonaka T, et al. Risk factors for post-colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) coagulation syndrome: a multicenter, prospective, observational study. *Endosc Int Open.* 2018;06:E342–9. doi:10.1055/s-0044-101451.

40. Ito S, Hotta K, Imai K, Yamaguchi Y, Kishida Y, Takizawa K, et al. Risk factors of post-endoscopic submucosal dissection electrocoagulation syndrome for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:2001–6. doi:10.1111/jgh.14302.

41. Hong MJ, Kim JH, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Prevalence and Clinical Features of Coagulation Syndrome After Endoscopic Submucosal

Dissection for Colorectal Neoplasms. *Dig Dis Sci*. 2014;60:211–6. doi:10.1007/s10620-014-3484-9.

42. He YQ, Wang X, Li AQ, Yang L, Zhang J, Kang Q, et al. Factors for endoscopic submucosal dissection in early colorectal neoplasms: A single center clinical experience in China. *Clin Endosc*. 2015;48:405–10. doi:10.5946/ce.2015.48.5.405.

43. Kim J, Doyle JB, Blackett JW, May B, Hur C, Lebwohl B. Effect of the COVID-19 Pandemic on Outcomes for Patients Admitted with Gastrointestinal Bleeding in New York City. *Gastroenterology*. 2020.

44. Hayashi N, Tanaka S, Nishiyama S, Terasaki M, Nakadoi K, Oka S, et al. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:427–35. doi:10.1016/j.gie.2013.09.014.

45. Kim ER, Chang DK. Management of complications of colorectal submucosal dissection. *Clin Endosc*. 2019;52:114–9. doi:10.5946/CE.2019.063.

46. Rex DK, Hassan CC, Dewitt JM. Colorectal endoscopic submucosal dissection in the United States: Why do we hear so much about it and do so little of it? *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85:554–8. doi:10.1016/j.gie.2016.09.015.

47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ (Online)*. 2009;339:332–6. doi:10.1136/bmj.b2535.

48. Zhang L, Gerson L, Maluf-Filho F. Systematic review and meta-analysis in GI endoscopy: Why do we need them? How can we read them? Should we trust them? *Gastrointest Endosc*. 2018;88:139–50. doi:10.1016/j.gie.2018.03.001.

49. Tajiri H, Kitano S. COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION: DEFINITION OF BLEEDING THAT CAN BE VIEWED AS ACCIDENTAL. *Dig Endosc*. 2004;16:S134–6. doi:10.1111/j.1443-1661.2004.00377.x.

50. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE

guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383–94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

51. Takamaru H, Saito Y, Yamada M, Tsuruki ES, Kinjo Y, Otake Y, et al. Clinical impact of endoscopic clip closure of perforations during endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:494-502.e1. doi:10.1016/j.gie.2016.01.014.

52. Endoscopic Submucosal Dissection for Large Colorectal Tumor in a Japanese General Hospital. *J Oncol.* 2013. <https://www.hindawi.com/journals/jo/2013/218670/>. Accessed 22 Jul 2020.

53. Suzuki S, Chino A, Kishihara T, Uragami N, Tamegai Y, Suganuma T, et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1839–45. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1839.

54. Fujihara S, Mori H, Kobara H, Nishiyama N, Kobayashi M, Rafiq K, et al. The efficacy and safety of prophylactic closure for a large mucosal defect after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Oncol Rep.* 2013;30:85–90. doi:10.3892/or.2013.2466.

55. Harada H, Suehiro S, Murakami D, Nakahara R, Ujihara T, Shimizu T, et al. Clinical impact of prophylactic clip closure of mucosal defects after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open.* 2017;05:E1165–71. doi:10.1055/s-0043-118743.

56. Okamoto K, Watanabe T, Komeda Y, Kono T, Takashima K, Okamoto A, et al. Risk Factors for Postoperative Bleeding in Endoscopic Submucosal Dissection of Colorectal Tumors. *Oncol.* 2017;93:35–42. doi:10.1159/000481228.

57. Hong MJ, Kim JH, Lee SY, Sung IK, Park HS, Shim CS. Prevalence and Clinical Features of Coagulation Syndrome After Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Neoplasms. *Dig Dis Sci.* 2014;60:211–6. doi:10.1007/s10620-014-3484-9.

58. Hori K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, et al. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the

colorectum. *Endoscopy*. 2014;46:862–70. doi:10.1055/s-0034-1377205.

59. He Y, Wang X, Du Y, Yee-Wa Yung V, Jin P, Sheng J. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in large colorectal tumors. *Turkish J Gastroenterol*. 2016;27:541–6.

60. Imai K, Hotta K, Ito S, Yamaguchi Y, Kishida Y, Yabuuchi Y, et al. A risk-prediction model for en bloc resection failure or perforation during endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *Dig Endosc*. 2020;;den.13619. doi:10.1111/den.13619.

61. Nishiyama H, Isomoto H, Yamaguchi N, Ishii H, Fukuda E, MacHida H, et al. Endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumours of the colorectum in 200 consecutive cases. *Surg Endosc*. 2010;24:2881–7. doi:10.1007/s00464-010-1071-5.

62. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823–33. doi:10.1056/NEJMoa1501035.

63. Backes Y, Moons LMG, van Bergeijk JD, Berk L, ter Borg F, ter Borg PCJ, et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) versus endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of large distal non-pedunculated colorectal adenomas (MATILDA-trial): Rationale and design of a multicenter randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol*. 2016;16. doi:10.1186/s12876-016-0468-6.

64. Ham NS, Kim J, Oh EH, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Cost of Endoscopic Submucosal Dissection Versus Endoscopic Piecemeal Mucosal Resection in the Colorectum. *Dig Dis Sci*. 2020;65:969–77. doi:10.1007/s10620-019-05822-0.

65. Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN, Mahajan H, McLeod D, Lee EYT, et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: A cost-effectiveness analysis. *Gut*. 2018;67:1965–73. doi:10.1136/gutjnl-2017-313823.

66. Gamaleldin M, Benlice C, Delaney CP, Steele S, Gorgun E. Management of the colorectal polyp referred for resection: A case-matched comparison of advanced endoscopic surgery and laparoscopic colectomy. *Surg (United States)*.

2018;163:522–7. doi:10.1016/j.surg.2017.10.057.

67. Maselli R, Galtieri PA, Di Leo M, Ferrara EC, Anderloni A, Carrara S, et al. Cost analysis and outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions in an outpatient setting. *Dig Liver Dis.* 2019;51:391–6. doi:10.1016/j.dld.2018.09.023.

68. Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection-current success and future directions. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2012;9:519–29. doi:10.1038/nrgastro.2012.97.

69. Oyama T. Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Cancer. In: *Endoscopic Submucosal Dissection.* Springer New York; 2015. p. 85–94. doi:10.1007/978-1-4939-2041-9_10.

70. Sakamoto N, Osada T, Shibuya T, Beppu K, Matsumoto K, Mori H, et al. Endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors by using a novel spring-action S-O clip for traction (with video). *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1370–4. doi:10.1016/j.gie.2008.12.245.

71. Gotoda T, Oda I, Tamakawa K, Ueda H, Kobayashi T, Kakizoe T. Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic submucosal dissection for large early gastric cancer (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2009;69:10–5. doi:10.1016/j.gie.2008.03.1127.

72. Kume K. Flexible robotic endoscopy: Current and original devices. *Computer Assisted Surgery.* 2016;21:150–9. doi:10.1080/24699322.2016.1242654.

73. Turiani Hourneaux de Moura D, Aihara H, Jirapinyo P, Farias G, Hathorn KE, Bazarbashi A, et al. Robot-assisted endoscopic submucosal dissection versus conventional ESD for colorectal lesions: outcomes of a randomized pilot study in endoscopists without prior ESD experience (with video). *Gastrointest Endosc.* 2019;90:290–8. doi:10.1016/j.gie.2019.03.016.

74. Kimura CMS, Kawaguti FS, Nahas CSR, Marques CFS, Segatelli V, Martins BC, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi:10.1111/jgh.15309.

75. Arantes VN, Sanna MDGP, Alves JS, Milhomem-Cardoso DM, Maluf-Filho F. Is endoscopic submucosal dissection still limited to few tertiary centers in the west? Results from a national survey in brazil. *Arq Gastroenterol.* 2020;57:477–83. doi:10.1590/S0004-2803.202000000-84.

9. Apêndice

9.1. Tabela com a pontuação do GRADE para cada artigo selecionado

Artigo	1a- estudo experimental	1b- Estudo observacional	2 Evidência indireta	3 Presença de viés	4 Inconsistência	5 Resultado impreciso	6 Magnitude do efeito	7 Efeito dose-resposta	8 Controle do viés de confusão	9 Viés de publicação (apenas para revisões sistemáticas)	Qualidade da evidência
Seo et al., 2019[31]		+2	0	0	0	0	+2	0	+1	NA	+5/alta
Iwatsubo et al., 2018 [25]		+2	0	0	0	0	+2	0	+1	NA	+5/alta
Yamamoto et al., 2018 [26]		+2	0	-1	0	0	+2	+1	+1	NA	+5/ alta
Okamoto et al., 2017 [56]		+2	0	0	0	-1	+2	0	0	NA	+3/ moderada
Ogasawara et al., 2016 [35]		+2	0	-1	0	-1	+2	0	+1	NA	+3/ moderada
Youk et al., 2016 [18]		+2	0	0	0	0	+1	0	0	NA	+3/ moderada
Hong et al., 2016 [21]		+2	0	-1	0	0	+1	+1	+1	NA	+4/ alta
Chong et al., 2016 [22]		+2	-1	0	0	-2	0	0	0	NA	-1/ muito baixa
Takamaru et al., 2016 [51]		+2	0	0	0	-1	+1	0	+1	NA	+3/moderada
Lee et al., 2015 [19]		+2	0	-1	0	0	+1	0	+1	NA	+3/ moderada
Mizushima et al., 2015 [23]		+2	0	-1	0	-1	+2	0	+1	NA	+3/ moderada
Terasaki et al, 2014 [33]		+2	0	-1	0	-1	+1	0	+1	NA	+2/ baixa
Agapov et al., 2014 [30]		+2	0	0	0	-1	0	0	0	NA	+1/ muito baixa
Takeuchi et al., 2014 [34]		+2	0	0	-1	0	+2	+1	+1	NA	+5/ alta

Suzuki et al., 2014		+2	0	-2	0	-1	+2	0	+1	NA	+3/ moderada
Ohata et al., 2013		+2	-1	-1	0	-2	0	0	0	NA	-2/ muito baixa
Lee et al., 2012		+2	0	-1	0	-1	+1	0	+1	NA	+2/ baixa
Kim et al., 2011		+2	0	-1	0	-1	+1	0	+1	NA	+2/ baixa
Matsumoto et al., 2010*		+2	-1	-1	-1	-2	0	0	0	NA	-3/ muito baixa
Saito et al, 2010		+2	0	0	0	0	+1	0	+1	NA	+4/alta
Isomoto et al., 2009*		+2	0	-1	0	0	+2	0	+1	NA	+4/ alta
Chiba et al., 2018		+2	0	0	0	-1	+2	0	+1	NA	+4/alta