

Implantação endoscópica da prótese
esofageana metálica autoexpansível
para tratamento da disfagia
decorrente dos tumores esofágicos
avançados e obstrutivos

Abril/2017



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



1- LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nome comercial das próteses metálicas autoexpansíveis e número de registro na ANVISA, segundo empresa fabricante e modelo produzido. Brasil, 2017.....	14
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico (PICO).....	16
Tabela 3. Estratégia de busca de artigos.....	17
Tabela 4. Avaliação de PMAEs - estudos selecionados na revisão sistemática.....	19
Tabela 5: Resultados dos estudos comparando prótese metálica autoexpansível com outros métodos de tratamento.....	21
Tabela 6. Principais resultados dos estudos que comparam diferentes métodos terapêuticos para o tratamento da disfagia maligna nos tumores esofágicos avançados, exceto as próteses metálicas autoexpansíveis.....	33
Tabela 7: Custos do conjunto de insumos, materiais e medicamentos envolvidos no exame de endoscopia digestiva alta. São Paulo. Brasil. 2017.....	38
Tabela 8: Custos Unitários, quantidades e memória de cálculo das estimativas dos custos dos estados de saúde da árvore de decisão.....	39
Tabela 9: Estimativa do gasto orçamentário por ano, em um período de 5 anos, de pacientes com câncer esofágico em fase avançado que se beneficiariam do uso de Prótese Metálica Autoexpansível ou da Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.....	44

2- LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Números Absolutos de Recursos SUS relacionados ao câncer esofágico.....	10
Figura 2. Resultados da avaliação dos Parâmetros da qualidade de evidência	19
Figura 3. Melhora da disfagia comparando PEMAE vs Próteses plásticas.....	28
Figura 4 Análise de disfagia recorrente comparando PEMAE vs Prótese plástica.....	28
Figura 5: Árvore de decisão simples comparando a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível com o suporte nutricional com sonda nasoenteral e dieta enteral e seus respectivos eventos de saúde.....	37
Figura 6: Árvore de decisão simples com valor e efetividade calculado para cada “entroncamento” por chance, rolling back.....	40
Figura 7: Análise de Custo/Efetividade: Comparação entre os Custos e Efeitos da implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível e do suporte nutricional com sonda nasoenteral e dieta enteral.....	41
Figura 8: Árvore de decisão com valor calculado por rolling back sob premissas de perda completa de efeito para todos pacientes com complicações e apenas 50% dos pacientes com sucesso clínico persistente após implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível	42
Figura 9: Análise de Custo/Efetividade sob premissas de perda completa de efeito para todos pacientes com complicações e apenas 50% dos pacientes teria sucesso clínico persistente após implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível.....	43
Figura 10: Comparação da projeção do gasto público orçamentário por ano, em um período de 5 anos, da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.....	44
Figura 11: Projeção linear do gasto público orçamentário em 5 anos da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.....	45
Figura 12: Comparação do Gasto Público Orçamentário Total da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral em uma projeção de cinco anos, Brasil, 2017.....	45



3- LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Avaliação da qualidade de evidência dos artigos desta revisão sistemática.....	18
--	----



SUMÁRIO

1-	LISTA DE TABELAS	4
2-	LISTA DE FIGURAS	4
3-	LISTA DE QUADROS	5
1-	RESUMO EXECUTIVO	7
2-	A DOENÇA	9
2.1.	<i>Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença</i>	9
2.2.	<i>Tratamento recomendado</i>	10
3-	A TECNOLOGIA	14
4-	PERGUNTA E ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
4.1.	<i>Busca pela Evidência Clínica</i>	16
4.2.	<i>Critérios de seleção e exclusão de artigos</i>	17
4.3.	<i>Avaliação da qualidade da evidência</i>	18
4.4.	<i>Evidência: resultados das buscas e processo de seleção</i>	19
4.5.	<i>Interpretação dos resultados</i>	35
5-	Avaliação Econômica	36
	<i>Análise de sensibilidade</i>	41
6-	Análise de Impacto Orçamentário	43
7-	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	46
8-	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
9-	RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	48
10-	REFERÊNCIAS	50



1- RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível (PEMAE)

Indicação: Alívio da disfagia nas obstruções malignas do esôfago e junção esofagogástrica.

Demandante: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Diretoria Clínica e Superintendência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Instituto de Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Contexto: Estima-se a ocorrência de cerca de 10.810 novos casos por ano de neoplasias malignas do esôfago, sendo a maioria diagnosticado apenas em estágios avançados, com tratamento prioritariamente paliativo. A disfagia é o sintoma mais frequente e que mais compromete a qualidade de vida do paciente, impactando negativamente no desfecho dos tratamentos oncológicos e cirúrgicos que possam ser ministrados para esta condição. O tratamento disponível no SUS é a sonda nasoenteral para alimentar os pacientes.

Caracterização da tecnologia: A implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é um método comum para palição dos cânceres esofágicos avançados, tendo a rápida resposta clínica e baixa incidência de recorrência da disfagia como principais vantagens.

Pergunta: Para pacientes com câncer de esôfago avançado, a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é a opção mais eficiente e segura para o alívio da disfagia em relação a outros métodos paliativos?

Evidências científicas: Na busca de artigos que tivessem o alívio da disfagia como desfecho mensurado, primário ou secundário nas bases de dados, não foram encontrados estudos de comparação direta das PEMA E com a sonda nasoenteral, entretanto encontrou-se revisão sistemática (RS) comparando as PEMA E com todos os outros métodos de tratamento a fim de determinar sua eficácia e segurança. Neste estudo, as PEMA E demonstraram resultados significativamente melhores no controle da disfagia e menor taxa de recidiva do sintoma do que as próteses plásticas. A análise do tempo de hospitalização, mortalidade relacionada ao procedimento e eventos adversos maiores também se mostraram mais favoráveis no grupo PEMA E, com significância estatística.

Avaliação econômica: Avaliação de custo-efetividade com horizonte temporal de 6 meses cujos eventos de saúde foram definidos com base na revisão sistemática da literatura e os custos foram estimados pela metodologia de microcusteio de acordo com os valores de compras públicas. A estratégia de implantação endoscópica da PEMA E apresentou um custo de R\$6.888,96 com taxa de efetividade clínica de 0,91, e o custo do suporte nutricional com sonda e dieta enteral foi de



R\$22.564,78 com efetividade clínica de apenas 0,44 e uma RCEI de R\$ -33.374,08 Na análise de sensibilidade, no pior cenário (50% dos pacientes utilizariam a PEMAE), a PEMAE demonstrou ser mais barata e mais efetiva do que a passagem da sonda.

Experiência Internacional. Existem recomendações favoráveis a incorporações destes produtos na Europa, Austrália, Canadá e Estados Unidos.

Discussão: Os resultados da RS demonstraram a eficácia e segurança da implantação endoscópica da PEMAE para controle da disfagia em comparação com outros métodos. Na avaliação econômica, esse procedimento foi mais custo-efetivo do que a passagem da sonda nasoenteral.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 61ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação. Considerou-se que o procedimento é substituto ao existente no SUS, apresenta uma técnica segura, é mais eficaz no controle e reicidiva da disfagia, com elevado perfil de segurança e com menor custo.



2- A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A maioria dos casos de câncer esofágico é diagnosticada apenas em estágios avançados e o manejo desses tumores consiste prioritariamente em condutas paliativas, que visam o alívio dos sintomas e a recuperação nutricional através do reestabelecimento da via oral ou da criação de uma via enteral alternativa. Isto se deve às dificuldades em caracterizar a população de risco [Malafaia¹, 1986; Moura², 2000 e Thuler³, 2006].

No Brasil, correspondeu ao 6º tipo de câncer mais comum em homens e o 15º em mulheres, com 7.645 mortes no ano de 2010, sendo 5.923 homens e 1.722 mulheres [INCA⁴, 2013]. Em 2016, houve 16.910 novos casos e foram relatadas 15.690 mortes por câncer esofágico nos Estados Unidos [SEER⁵, 2016], uma mortalidade de 4.1 por 100.000 e onde apenas a média de 18,4% dos pacientes sobreviveu 05 anos ou mais durante a observação de 2006 a 2013. Nos Estados Unidos, a curva de sobrevida em 05 anos aumentou de 4% em 1975 para 20,2% em 2004 e se manteve em torno de 18% desde 2008. O pico de idade mais afetado foi dos 45 a 84 anos. Estatísticas similares foram observadas longitudinalmente na Europa, onde 12% sobrevivem 10 ou mais anos [United Kingdom⁶, 2016], e com cerca de 400.000 mortes por esta causa estimadas em todo mundo [De Angelis⁷, 2014].

Infelizmente, a maioria dos casos é diagnosticado apenas em estágios avançados e, o manejo desses tumores consiste prioritariamente em condutas paliativas, que visam o alívio dos sintomas e a recuperação nutricional através do reestabelecimento da via oral ou da criação de uma via enteral alternativa. O diagnóstico em fases avançadas torna o manejo do câncer esofágico um desafio médico com alta morbimortalidade. Segundo o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do Ministério da Saúde [DATASUS⁸, 2017], a carga da doença é crescente. Em 2016, superou 18.000 internações, com mais de 130.000 dias de permanência hospitalar (onde 17% foram a óbito) e a um custo de cerca de R\$ 30 milhões, além dos procedimentos e terapias ambulatoriais.(Figura 1)

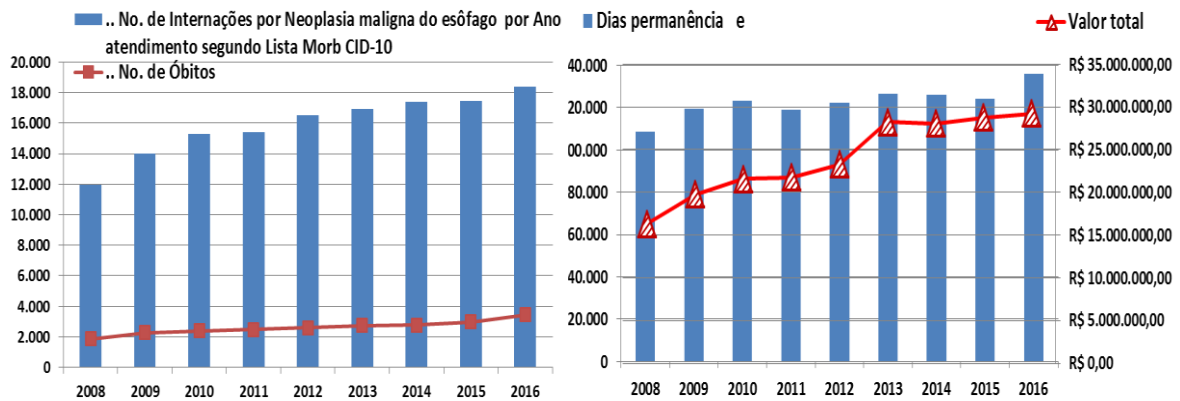


Figura 1. Números Absolutos de Recursos SUS relacionados ao câncer esofágico

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Embora a ocorrência de obstrução esofágica e fistulização para a árvore traqueobrônquica sejam complicações graves frequentes, a disfagia é o principal fator de morbidade dos cânceres esofágicos, com perda ponderal e desnutrição grave, ocasionando maior comprometimento imunológico e maior risco de infecção, resultando em menor sobrevida com a progressão da doença e impactando negativamente no desfecho dos tratamentos oncológicos e cirúrgicos que possam ser ministrados.

2.2. Tratamento recomendado

A disfagia é o principal fator de morbidade dos cânceres esofágicos, com perda ponderal e desnutrição grave, resultando em maior comprometimento imunológico e maior risco de infecção, diminuindo significativamente a sobrevida do paciente e impactando negativamente no desfecho dos tratamentos oncológicos e cirúrgicos que possam ser ministrados.

A oferta de dieta por sondas por via nasal ou gastrostomia está disponível no Sistema Único de Saúde. Esta se mostra eficaz no combate ao distúrbio nutricional. Contudo, não resolve o problema da disfagia, da aspiração de saliva e de alimentos para as vias aéreas e da rápida reinserção do indivíduo na comunidade. De fato, o uso de sondas e gastrostomias compromete a imagem do indivíduo além de aumentar a necessidade de atenção à saúde e de cuidadores dedicados à manipulação de dietas e sondas [Roseveare⁹ 1998].

Apesar dos avanços técnicos científicos e da existência de inúmeras opções terapêuticas disponíveis para o alívio da disfagia nos cânceres esofágicos, o melhor método ainda não está conclusivamente estabelecido. As principais desvantagens de alguns métodos são a recorrência precoce dos sintomas, com necessidade de reintervenções e, as complicações relacionadas aos procedimentos. Apesar de não haver superioridade absoluta entre eles, estudos mostram que as



PEMAE e a braquiterapia, foram os métodos de melhor desempenho, com resultados equiparáveis [Dai¹⁰ 2014].

As próteses metálicas são o método mais comum e mais amplamente disponível para palição dos cânceres esofágicos avançados, que pode ser reproduzida na maioria das unidades de endoscopia terapêutica em todo o mundo. A rápida resposta clínica e baixa incidência de recorrência da disfagia são as principais vantagens deste método. As complicações, entretanto, são relatadas em cerca de 10% dos pacientes e as evidências disponíveis sugerem um decréscimo dos parâmetros de qualidade de vida naqueles pacientes em uso de próteses [Kawasaki¹¹ 2003]. A braquiterapia, entretanto, apesar de igualmente efetiva e de estar relacionada a melhores índices de qualidade de vida [Dai¹⁰ 2014], requer um maior número de intervenções até a resposta clínica desejada, além de corresponder a uma tecnologia pouco acessível, de difícil reprodutibilidade e restrita aos grandes centros, o que não é desejável para pacientes com expectativa de vida reduzida.

Assim as PEMA são métodos seguros e efetivos para alívio rápido da disfagia, estando recomendados para pacientes com sintomas obstrutivos e com comprometimento funcional significativo [ESGE⁷⁶ 2016]. Quando disponível, para pacientes com o estado geral relativamente preservado e que não requerem palição imediata da disfagia, a braquiterapia mostra-se o método mais adequado, com palição eficaz e melhores índices de qualidade de vida, apesar do maior número de intervenções necessárias [Dai¹⁰ 2014]. Para o futuro, espera-se um maior conhecimento sobre a evolução das abordagens terapêuticas disponíveis para palição dos cânceres esofágicos, com maior sobrevida livre de sintomas, melhores índices de qualidade de vida e menor incidência de complicações relacionadas. A cirurgia paliativa está associada à alta morbidade (20-60%) e mortalidade (10-33%), com incidência de estenose de anastomose e recorrência local em até um terço dos casos. Devido a sobrevida média estimada em menos de 6 meses, a cirurgia paliativa foi substituída por técnicas não cirúrgicas, com destaque para a quimiorradiação, a braquiterapia e a endoscopia terapêutica [Jagannath¹² 2006].

Portanto, em paciente com doença obstrutiva maligna do esôfago e da cárdia (junção esofagogástrica), a disfagia é o sintoma mais frequente e que mais compromete a qualidade de vida do paciente, representando verdadeira emergência nutricional que impacta negativamente no desfecho dos tratamentos oncológicos e cirúrgicos desta condição. A colocação de prótese metálica autoexpansível, comparada com os demais tratamentos, tais como dilatação, prótese plástica, tunelização térmica, tunelização química, radioterapia externa, tunelização com braquiterapia, para restaurar a ingestão por via oral, se mostra o mais eficaz e duradouro, com elevado perfil de segurança.



O aporte nutricional pela sonda nasoenteral é atualmente a estratégia disponível no SUS. Conforme mencionado, a colocação da PMAE por via endoscópica não é um procedimento padrão SUS e, portanto, não há ressarcimento as instituições públicas que o realizam.

Existem recomendações favoráveis nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago [Portaria¹³ SAS/MS Nº 1.439, de 16 de dezembro de 2014], com base em várias experiências Brasileiras e internacionais. Após a Consulta Pública¹⁴ nº 19 de 30 de outubro de 2014, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, a Portaria SAS/MS Nº 1.439, de 16 de dezembro de 2014, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago. Nesta, o Stent metálico autoexpansível é determinado seguro, efetivo e rápido na resolução do sintoma. Stent e braquiterapia são comparáveis a outras modalidades, como dilatação, ablação endoscópica e quimio- e radioterapia concomitantes [Zieren¹⁵, 1995; Fok¹⁶, 1993 e Ténrière¹⁷, 1991]. São considerados apenas os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de esôfago: quimioterapia paliativa – adulto (03.04.02.017-6) - quimioterapia paliativa do carcinoma epidermoide/adenocarcinoma de esôfago avançado (doença metastática ou recidivada) quimioterapia prévia/concomitante à radioterapia, Valor R\$571,50, e Quimioterapia de Carcinoma Epidermoide ou Adenocarcinoma de Esôfago em estágio de I até IVA (03.04.04.011-8), Valor R\$1.300,00. De fato, existem séries de casos [Thuler³ 2006, Ferrari¹⁸ 1997, Inacio¹⁹ 1999] e estudos epidemiológicos brasileiros [Moura² 2000, Hourneaux²⁰ 2001] em publicações com experiências favoráveis no Brasil sobre estas próteses metálicas desde 1997, bem como de implantação endoscópica da prótese esofageana plásticas desde 1982 [Malafaia¹ 1982, Andreoli²¹1982, Andreoli²² 1983, Fontes²³ 1987]. Entretanto, apenas o procedimento PROTESE P/ ESOFAGO (0702050504), Valor R\$ 75,47 foi adotado como compatível com a cirurgia de ESOFAGOPLASTIA / GASTROPLASTIA na Tabela do Sistema Único de Saúde, justificando a presente demanda.

A endoscopia terapêutica é uma intervenção, minimamente invasiva, que permite a palição de cânceres avançados do trato gastrointestinal, sem possibilidade cirúrgica ou sem resposta a radioquimioterapia. Dentre os procedimentos endoscópicos disponíveis, destaca-se a implantação endoscópica das Próteses Esofageanas Metálicas Autoexpansíveis (PEMAE), tecnologia atualmente disponível para transposição de neoplasias obstrutivas irressecáveis do esôfago e junção esofagogástrica e para a oclusão de fístulas traqueoesofágicas.

Utilizadas a partir de década de 90 na palição de neoplasias malignas, as PEMAES possuem registro ANVISA e atualmente são utilizadas no Brasil nos grandes centros e hospitais de referência para tratamento oncológico²⁴. Consistem de uma malha metálica entrelaçada e cilíndrica, armazenadas na forma de um dispositivo tubular estreito, que quando liberadas, exercem uma força radial autoexpansível capaz de reestabelecer a permeabilidade do lúmen gastrointestinal onde são



implantadas, até atingir o seu diâmetro máximo. No caso dos tumores esofágicos, as PEMAe correspondem à medida de maior eficácia e mais rápido sucesso no alívio da disfagia.

São geralmente feitas de silicone e nitinol, uma liga composta de níquel e titânio, cuja combinação confere a maleabilidade necessária para implantação em regiões de lúmen estreito e anguladas, como os pontos de obstrução neoplásica. Apresentam maior diâmetro nas extremidades proximal e distal, para diminuir o risco de migração e estão disponíveis em diferentes modelos e tamanhos, que variam de acordo com a marca e com o sítio a ser implantado. Deve-se destacar entre as diversificações tecnológicas para aprimoramento da desobstrução luminal e alívio dos sintomas, os três principais modelos de próteses a serem avaliados nesta revisão: não-recobertas, próteses recobertas e próteses valvuladas. As próteses não-recobertas consistem apenas da malha metálica, mostram uma maior fixação ao local implantado, porém podem apresentar re-obstrução devido ao supercrescimento tumoral. As próteses recobertas consistem da malha metálica recoberta por um material sintético, geralmente o silicone, que previne o supercrescimento tumoral. Por fim, as próteses valvuladas, desenvolvidas para diminuir a ocorrência de refluxo gastroesofágico naqueles tumores distais, cuja prótese é locada além da cárdia.

O uso de sondas e acessos enterais por via endoscópica, apesar de alternativa para o aporte nutricional, são métodos que não promovem alívio da disfagia e restabelecimento da via oral, logo não foi objeto de estudo nesta revisão. Além disso, não podem ser utilizados em casos obstrutivos mais graves, nos quais não é possível transpor o segmento esofágico acometido para implantação destes dispositivos com segurança, sendo necessária a abordagem cirúrgica.

Quando comparados a outras terapias endoscópicas, como as próteses plásticas esofágicas e os métodos ablativos, as PMAE mostram-se superiores. As próteses plásticas esofágicas foram uma das primeiras modalidades de dispositivos para uso endoscópico na palição da disfagia maligna, porém devido à alta incidência de migração e complicações, seu uso é menos favorável quando comparado a próteses metálicas, que se mostram mais eficazes, com menor recorrência dos sintomas, menor tempo de hospitalização e menor morbimortalidade relacionada ao procedimento. Quando combinadas com outros métodos, como laser, quimioterapia ou radioterapia, não mostrou benefício na palição da disfagia, como esteve associado a maior número de complicações. Assim, os estudos recentes mostram que as próteses plásticas não têm mais papel na palição da disfagia, devido à existência de novas modalidades, com melhores resultados e menos complicações.

Métodos como a dilatação e a ablação por meios químicos ou térmicos mostraram uma resposta comparável às próteses esofágicas, entretanto apresentam maior incidência de eventos adversos, com alto risco de perfuração. Além disso, não são capazes de prover alívio sustentado da disfagia, requerendo um maior número de intervenções, por recorrência precoce dos sintomas.



A Braquiterapia é o único método de palição da disfagia maligna que mostrou melhora efetiva da disfagia, com resultados comparáveis às PMAE, além de alívio sustentado dos sintomas e menores taxas de complicações. Entretanto, requer um tempo maior desde o início da terapêutica até a obtenção de resposta clínica e não é uma modalidade amplamente acessível, pois requer centros especializados para seu uso, além de necessitar de maiores estudos para avaliação da dosagem ótima e número de sessões com possam promover um alívio mais rápido e seguro da disfagia.

A PEMA, por outro lado, é uma tecnologia que pode ser reproduzida por endoscopistas habilitados utilizando a estrutura já disponível na maioria das unidades de endoscopia terapêutica ou salas cirúrgicas hospitalares, desde que sob assistência anestesiológica e fluoroscopia de controle.

3- A TECNOLOGIA

Tipo: Procedimento - Implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível

Indicação aprovada na Anvisa: A PEMA é o dispositivo destinado a ser implantado no esôfago para manter a desobstrução do lúmen ou para reduzir a hemorragia aguda de varizes esofágicas.

Indicação proposta pelo demandante: implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível para alívio da disfagia em paciente com câncer esofágico avançado.

Tabela 1: Nome comercial das próteses metálicas autoexpansíveis e número de registro na ANVISA, segundo empresa fabricante e modelo produzido. Brasil, 2017.

Empresa Fabricante	Modelos	Nº registro ANVISA
TAMUSSINO E CIA LTDA CNPJ 33.100.082/0001-03 Fabricante COOK	PROTESE ESOFAGICA ANTI-REFLUXO Z-STENT	10212990204
	STENT ESOFÁGICO AUTO-EXPANSÍVEL EVOLUTION	10212990243
BOSTON SCIENTIFIC DO BRASIL LTDA CNPJ 01.513.946/0001-14	WALLFLEX STENT ESOFAGIANO	10341350417
	RIGIFLEX II CATETER DE DILATAÇÃO POR BALÃO PARA ACALASIA	10341350436
	IMPLANTE EXPANSÍVEL ESOFAGIANO POLYFLEX	10341350504
	ULTRAFLEX STENT ESOFÁGICO NG DE NITINOL REVESTIDO	10341350586
	ULTRAFLEX STENT ESOFÁGICO NG DE NITINOL	10341350599
CMS PRODUTOS HOSPITALARES LTDA CNPJ 03.301.390/0001-28 MI Tech	WALLFLEX ESOFÁGICO TOTALMENTE COBERTO	10341350716
	CHOOSTENT - STENT ESOFAGICO COM TÉCNICA DE SHIM	80065320102
	HANAROSTENT - STENT ESOFAGICO COM TÉCNICA DE SHIM	80065320103
	CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO COBERTO	80065320112
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO COBERTO	80065320116
	CHOOSTENT® ESOFÁGICO COM VÁLVULA ST (CCC) ECH	80065320206
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO ASSIMÉTRICO (CCC) ECN	80065320207
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO SUPERIOR (CCC) ECP	80065320208
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO COM VÁLVULA (CCN) EPC	80065320209
	CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO COM VÁLVULA (CCC) HEV	80065320210
CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO COM VÁLVULA (CCN) EPF	80065320211	
CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO (NCN) EPE	80065320212	



	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO (NCN) EPB	80065320213
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO BENIGNO BS (CCC) EBN	80065320214
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO CIRURGICO BARIATRICO (CCC) ECBB	80065320215
	CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO ST (CCN) EPG	80065320219
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO ST (CCC) HEST	80065320220
	HANAROSTENT - STENT ESOFÁGICO COM VÁLVULA (CCC) HESV	80065320221
	CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO COM VÁLVULA ST (CCN) HEVT	80065320223
	CHOOSTENT - STENT ESOFÁGICO ST (CCC) NEST	80065320224
ANGIOMED IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA CNPJ 02.699.256/0001-64 ELLA-CS, S.R.O	SX-ELLA STENT ESOFAGICO HV (HV STENT PLUS)	10407990013
	DANIS SEAL STENT	10407990040
MEDI-GLOBE BRASIL LTDA CNPJ 04.242.860/0001-92	STENT PERIFÉRICO	80073110043

Preço proposto para incorporação: Preço de compra da prótese de esôfago e dos custos para a realização da abordagem endoscópica realizado pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). R\$ 6.888,96

Contraindicações: estenoses que não possam ser dilatadas até 10 mm, prolapso gástrico na área esofágica, doentes com perfuração esofágica, tumores que sangram ativamente, tumores que obstruem a menos que 2 cm da cricofaringe ou doenças benignas.

Precauções:

- O dispositivo é indicado somente para tratamento paliativo.
- Antes da sua colocação devem ser estudados métodos terapêuticos alternativos.
- Este dispositivo é esterilizado. Não usá-lo se a sua embalagem estiver aberta ou danificada.
- O *stent* deverá ser colocado sob monitorização fluoroscópica e/ou endoscópica.
- O *stent* só poderá ser colocado com o sistema de introdução fornecido com cada *stent*.
- A porção oral do *stent* deve transpassar a borda proximal do tumor isto é, deve estar posicionada sobre tecido sadio.
- A compatibilidade do *Stent* Esofágico Auto-expansível com realização de exames de Ressonância Magnética não foi estabelecida em todas as marcas. Na maioria, campos magnéticos estáticos de 3 Tesla ou menos, ou campo magnético de gradiente espacial Máximo de 720 Gauss /cm ou inferior causam apenas mudanças sem impacto clínico de cerca de 2°C de temperatura no *stent*.



4- PERGUNTA E ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Instituto de Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Data de solicitação: 20 de Fevereiro de 2017

O objetivo deste PTC é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível para alívio da disfagia em paciente com câncer esofágico avançado visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Para a elaboração do relatório, estabeleceu-se a seguinte pergunta e somente foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta cuja estruturação encontra-se no Tabela 2.

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico (PICO)

População	Pacientes com câncer esofágico avançado
Intervenção (tecnologia)	Prótese metálica autoexpansível
Comparação	Métodos paliativos, tais como: dilatação, prótese plástica, tunelização térmica, tunelização química, radioterapia externa, tunelização com braquiterapia
Desfechos (Outcomes)	Eficácia Segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos cego randomizados e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: Para pacientes com câncer de esôfago avançado, a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é a opção mais eficiente e segura para o alívio da disfagia em relação a outros métodos paliativos?

4.1. Busca pela Evidência Clínica

Foi realizada uma busca bibliográfica, de acordo com o modelo utilizado pelo Grupo de revisão Cochrane, sobre Doenças gastrointestinais altas e pancreáticas, de estudos que compararam o uso de próteses metálicas autoexpansíveis para o tratamento de cânceres esofágicos avançados com outros métodos de palição, até 20/01/2017.

No Brasil, pacientes com câncer esofágico irressuscitável têm como estratégia de enfrentamento habitual do SUS a passagem de sonda nasoenteral, para fornecimento de aporte



nutricional, e quimioterapia ou radioterapia para paliar a doença sistêmica. Infelizmente, apesar de ambas as terapias não serem capazes de paliar a disfagia, a sonda para aporte nutricional é a terapia de escolha para evitar desnutrição e agravamento do quadro clínico. Contudo, não há na literatura estudos comparando a colocação da sonda nasoenteral com a prótese metálica autoexpansível. Assim, optou-se por traduzir a revisão sistemática mais recente da literatura que compara as PEMAE com outros métodos de tratamento a fim de determinar sua eficácia e segurança. Os detalhes da estratégia de busca dos artigos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Estratégia de busca de artigos

Estratégia de Busca	Detalhes de Busca
CENTRAL MEDLINE (1966 a 2016) EMBASE (1988 a 2016) CancerLIT (1985 a 2016)	<i>Humans AND Brachytherapy [methods] AND Deglutition Disorders [*therapy] OR Esophageal Neoplasms [*complications] OR Gastroesophageal Reflux [therapy] AND Palliative Care [*methods] OR Quality of Life AND Randomized Controlled Trials as Topic AND Stents .</i>

4.2. Critérios de seleção e exclusão de artigos

Considerou-se como população, pacientes com tumores malignos de esôfago ou junção esofagogástrica, inoperáveis ou irrissecáveis, em tratamento paliativo. Ambos os tipos histológicos, carcinoma espinocelular ou adenocarcinoma, foram incluídos, bem como tumores extraesofágicos com invasão daquele órgão.

Foram buscados artigos que tivessem o alívio da disfagia como desfecho mensurado, primário ou secundário. Escalas distintas para graduação da disfagia foram utilizadas e foram consideradas melhoras de 1 a 2 pontos para cada intervenção e entre os estudos, utilizando a média e desvio-padrão como parâmetro uniforme para comparação dos dados.

Os desfechos secundários avaliados foram: sobrevida geral, qualidade de vida, período de tempo desde a intervenção até o alívio da disfagia, recorrência da disfagia, tempo desde a intervenção para a recorrência dos sintomas, necessidade de novas intervenções, efeitos adversos maiores e menores e mortalidade relacionada ao procedimento.

Os critérios para inclusão dos estudos foram: estudos randomizados, dentre eles, estudos cegos ou não, publicados ou não, artigos na íntegra e resumos. Não houve restrições com relação ao idioma da publicação. Foram considerados como critérios de exclusão: avaliações econômicas, revisões narrativas, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e relatos ou séries de casos. Também foram excluídos estudos com intuito curativo ou direcionados a avaliação de custo-efetividade e estudos que compararam alternativas para o tratamento da disfagia. O fluxograma da seleção de artigos para a revisão sistemática encontra-se no ANEXO A.



Foi realizada leitura dos artigos inicialmente pelo título e/ou resumo, caso entrassem nos critérios de seleção, foram selecionados para leitura completa. Estudos em duplicidade, ou que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos, ou que não tinham relação com o tema da revisão foram excluídos.

4.3. Avaliação da qualidade da evidência

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos na estratégia de busca, foram incluídas quarenta publicações sobre a eficácia e segurança do uso de PEMAE para o alívio da disfagia em pacientes com câncer esofágico avançado.

A avaliação da qualidade de evidência das revisões sistemáticas utilizadas neste parecer técnico científico foi determinada conforme o Handbook da Cochrane²⁵. No quadro1 encontra-se a qualidade de evidência da revisão sistemática selecionada (Dai¹⁰, 2014).

Quadro 1. Avaliação da qualidade de evidência dos artigos desta revisão sistemática

Parâmetros	[Dai ¹⁰ 2014]
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	S
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada?	S
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	S
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	P
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	P
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	S
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	P

S= sim; P= parcialmente.

O método utilizado para a randomização e cegamento foram detalhados adequadamente em 50% dos estudos desta revisão, como um todo, havendo alto risco de viés de desempenho (cegamento dos participantes) para alguns estudos, assim como baixo risco de viés de desempenho para outros estudos (Figura2).

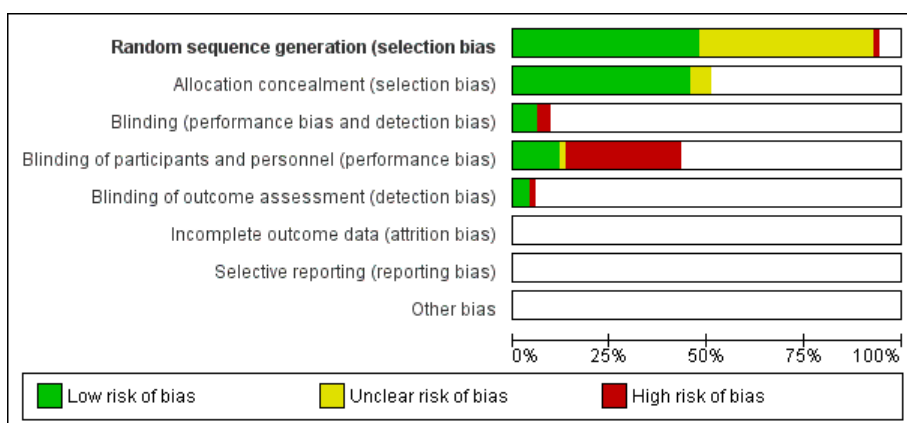


Figura 2. Resultados da avaliação dos Parâmetros da qualidade de evidência



4.4. Evidência: resultados das buscas e processo de seleção

Na revisão sistemática selecionada [Dai¹⁰ 2014], os autores selecionaram 53 estudos randomizados totalizando 3.684 pacientes com alguma intervenção em comparação com outra(s). Os diferentes desenhos de estudo e a grande heterogeneidade na avaliação dos resultados dificultaram a comparação entre os dados. A falha na descrição de alguns estudos quanto aos métodos usados para avaliação de qualidade de vida e eventos adversos relacionados à intervenção pode ter limitado a consistência das evidências apresentadas. Neste sentido, foram considerados os dados de 33 estudos que compararam a PMAE com outras estratégias para o alívio da disfagia ou que compararam diferentes tipos de PMAE, conforme haviam sido selecionado para a revisão sistemática de Dai¹⁰ (2014), totalizando 2.070 pacientes estudados.

O desfecho principal avaliado nesses estudos, do uso da PMAE, foi a melhora da disfagia maligna, para o qual foram comparados os seguintes métodos de palição no número de estudos e pacientes, como apresentado na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4. Avaliação de PMAEs - estudos selecionados na revisão sistemática

Comparação/comparadores	No. Estudos	No. Pacientes	Citação (1º. Autor & Ano)
1. Próteses metálicas autoexpansíveis esofágicas, PMAEs, vs. Tubo Plástico	7	433	(De Palma ²⁶ 1996; Knyrim ²⁷ 1993; O'Donnell ²⁸ 2002; Roseveare ⁹ 1998; Reed ²⁹ 1991, Sanyika ³⁰ 1999; Shenfine ^{31,32} 2005 e 2009*; Siersema ³³ 1998)
2. PMAE vs. Laser	2	125	(Adam ³⁴ 1997; Dallal ³⁵ 2001)
3. PMAE vs. Braquiterapia	2	274	(Bergquist ³⁶ 2005; Homs ³⁷ 2004a; Homs ³⁸ 2004b)
4. <u>Tipos diversos de PMAEs comparadas entre si:</u>			
• Recobertas vs. não recobertas	1	62	(Vakil ³⁹ 2001)
• Diferentes marcas	2	153	(Sabharwal ⁴⁰ 2003; Siersema ⁴¹ 2001)
• Anti-refluxo vs. PMAE simples: Koréia ou Europa	1	36	(Shim ⁴² 2005;
	5	276	Homs ⁴³ 2004c; Power ⁴⁴ 2007; Sabharwal ⁴⁵ 2008; Wenger ⁴⁶ 2006; Wenger ⁴⁷ 2010)
• PMAE irradiada vs simples	1	53	(Guo ⁴⁸ 2008)
• 02 tipos flex vs simples Nitinol	1	125	(Verschuur ⁴⁹ 2008)
• Nitinol recoberto vs duplo	1	37	(Kim ⁵⁰ 2009)
• PMAE eluindo Iodina vs simples	1	36	(Dai ⁵¹ 2013)
5. <u>Diversas outras modalidades vs. PMAEs:</u>			
• PMAE vs. dilatação isolada	1	170	(Manell ⁵² 1986;
• PMAE vs. terapia fotodinâmica (PDT)	1	56	Canto ⁵³ 2002;
• PMAE recoberto vs. PMAE+quimioterapia ou quimioradioterapia	1	53	Fu ⁵⁴ 2004;
• PMAE vs. cirurgia	1	40	Horneaux ²⁰ Erro! Indicador não definido. 2001;



Comparação/comparadores	No. Estudos	No. Pacientes	Citação (1º. Autor & Ano)
• PMAE padrão vs. PMAE+radioterapia	1	79	Javed ⁵⁵ 2012;
• PMAE vs. laser vs. laser+radioterapia	1	39	Konigsrainer ⁵⁶ 2000;
• PMAE vs. tubo plástico rígido vs. outros: braquiterapia, radioterapia, ablação térmica, e necrose tumoral com etanol	1*	109	Shenfine ^{31,31} 2005 e 2009*;
• PMAE vs. radioterapia	1	1.873	Turrisi ⁵⁷ 2002)

*Duas publicações do mesmo estudo em períodos inicial e final.

Os principais resultados dos 33 estudos selecionados para este PTC estão descritos na Tabela 5.



Tabela 5: Resultados dos 33 estudos comparando prótese metálica autoexpansível com outros métodos de tratamento

Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
Adam ³⁴ , 1997	PMAE recoberta (n=23) versus PMAE não recoberta (n=19) versus laser (n=18)	Primário: grau de disfagia; Secundário: disfagia recorrente e complicações relacionadas ao procedimento	Houve diferença estatisticamente significativa (p<0.03) na melhora da disfagia nas próteses quando comparadas a terapêutica a laser. Em relação às complicações, destacaram-se a maior taxa de migração das próteses recobertas quando comparadas com as não recobertas (26% vs 0%, p<0.02), e supercrescimento tumoral ocorreu em 26% dos pacientes com próteses não recobertas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao tempo de sobrevida	Sem análise comparativa entre os grupos.
Berquist ³⁶ , 2005	PMAE (n= 28) versus braquiterapia (n=24)	Primários: qualidade vida e grau de disfagia; Secundários: sobrevida média e tempo do tratamento	O alívio da disfagia no 1º mês foi significativamente maior no grupo PMAE (p<0.05). Contudo, a qualidade de vida, exceto a disfagia, foi pior no grupo PMAE. Não houve diferença média do tempo de sobrevida entre os grupos.	Não especificou efeitos adversos das intervenções
Canto ⁵³ , 2002	PMAE versus PDT, n=56	Grau de disfagia, n° de intervenções e qualidade de vida	Os escores de disfagia melhoraram significativamente entre os grupos em uma semana, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (p<0.05) quanto ao grau de disfagia entre os grupos. O grupo PDT teve maior necessidade de intervenções (p=0.04). O grupo PMAE apresentou superioridade somente até a 3ª semana pós-procedimento (p=0.03) no entanto, culminou em menor qualidade de vida (p=0.01).	Publicado apenas em <i>abstract</i>
Coron ⁵⁸ , Erro! ndicador não definido. 2015	PMAE com válvula anti-refluxo Dostent® (n=20) versus PMAE recoberta Choostent® + inibidor da bomba de prótons, omeprazol + orientação postural (n=18)	Primário: efetividade na prevenção de refluxo, grau de disfagia, qualidade de vida/WHO-OMS e sobrevida; Secundários: taxa de complicações e eventos adversos	O escore radiológico de refluxo trans-PMAE foi significativamente menor no grupo com válvula anti-refluxo do que no grupo padrão (0,7 vs 5,3, P <0,0001). O escore de regurgitação foi significativamente menor no grupo com válvula anti-refluxo do que no grupo padrão na visita dos 2 meses após a colocação do implante (P = 0,03), no entanto, não foi estatisticamente diferente nas visitas do 1º, 3º e 6º mês. Não houve diferença entre os dois grupos em termos de grau de disfagia, QoL ou escores OMS. Não houve diferença estatística em termos de mortalidade global durante os 02 anos de seguimento. No entanto, observou-se uma tendência para uma maior sobrevivência do grupo com válvula anti-refluxo (mediana [95% CI]: 242 [108-390] vs 165 [60-215] dias; P = 0,57). A dilatação preventiva foi o único parâmetro estatisticamente associado à maior expectativa de vida (RR = 2,44 [1,05-5,72] P = 0,0393). Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos em termos de migrações (P = 0,41). Entretanto, quando taxas de migrações e obstruções foram combinadas, mais eventos adversos foram observados no grupo com válvula anti-refluxo do que no grupo padrão (55% versus 18%, P =0,0196).	
Dai ⁵¹ , 2013	PMAE não recoberta (n=36) versus PMAE	Primário: grau de disfagia; Secundário: tempo médio de	O valor médio do escore de disfagia diminuiu significativamente menos no grupo com stent convencional (0,83) em comparação com o grupo com PMAE com	Não descreve o tipo de randomização. Só sub-



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
	recoberta eluindo Iodina ¹²⁵ (n=31)	sobrevivência, resultados dos testes laboratoriais, função da tireoide e complicações graves	iodina (1,65). Iodina ¹²⁵ (*meia-vida média de 265 dias) preveniu mais hiperplasia /granulação e crescimento tumoral nas bordas, sobretudo proximal (P=0.007; Cochran-Mantel-Haenszel test). O tempo médio de sobrevivência foi maior no grupo com PMAE com iodina comparado com o grupo convencional (P = 0,0022). Não foram observadas diferenças significativas nas complicações graves entre os dois grupos (P = 0,084).	população mais saudável, escore Karnofsky \geq 50; ninguém submetido a quimio- ou radioterapia antes, durante ou depois do implante do stent.
Dallal ³⁵ , 2001	PMAE versus ablação térmica, n=65	Primário: grau de disfagia; Secundário: qualidade de vida, custo efetividade e sobrevida	Não houve melhora significativa quanto ao alívio da disfagia em ambos os grupos. A qualidade de vida ficou comprometida em ambos os grupos, com piora significativa no grupo de PMAE. A sobrevida foi maior no grupo de ablação térmica (125 vs 68 dias, p<0.05) e razão entre o tempo de hospitalização e os custos também foi maior no grupo de ablação térmica	
De Palma ²⁶ , 1996	PMAE (n=19) versus prótese plástica (n=20)	Primário: Grau de disfagia; Secundários: complicações e mortalidade relacionada ao procedimento	Os escores de disfagia melhoraram significativamente e similarmente em ambos os grupos. No entanto, houveram menores índices de complicações (0% vs 21%, p<0.001) e mortalidade (0% vs 15,8%, p<0.001) no grupo da PMAE	
Fu ⁵⁴ , 2004	PMAE recoberta versus PMAE combinado com QT e/ou RT, n=53	Grau de disfagia, disfagia recorrente, morbimortalidade e sobrevida média relacionada ao procedimento	Não houve melhora significativa da disfagia em ambos os grupos. Recidiva da disfagia foi maior no grupo que utilizou apenas sten (30% vs 4%, p=0.007) e não houve diferença estatisticamente quanto à melhora da sobrevida e complicações.	Não descreve o tipo de randomização
Guo ⁴⁸ , 2008	PMAE recoberta convencional (n=26) versus PMAE recoberta eluindo Iodina ¹²⁵ (n=27)	Grau de disfagia, tempo médio de sobrevivência e complicações graves	O valor médio do escore de disfagia diminuiu significativamente mais no grupo com PMAE com Iodina ¹²⁵ em comparação com o grupo com PMAE convencional (P < .05). O tempo mediano e médio de sobrevivência foi maior no grupo com PMAE com iodina comparado com o grupo convencional (P <0,01). Não foram observadas diferenças significativas nas complicações graves entre os dois grupos (hemorragia ocorreu em 16 (30%) pacientes em ambos os grupos combinados durante o acompanhamento).	
Homs ³⁷ , 2004a Homs ³⁸ , 2004b	PMAE (n=108) versus braquiterapia (n=101)	Primário: grau de disfagia; Secundários: disfagia recorrente, qualidade de vida, custo efetividade e complicações relacionadas ao procedimento	Houve alívio da disfagia mais rapidamente no grupo de PMAE, embora também apresentasse maiores complicações (33% vs 21%, p=0.02) do que o grupo braquiterapia. O alívio da disfagia teve melhora sustentada em longo prazo no grupo de braquiterapia bem como a qualidade de vida também foi maior neste grupo. Recorrência da disfagia, custo-efetividade e sobrevida foram similares entre os grupos e não apresentaram diferença estatística.	
Homs ⁴³ , 2004c	PMAE com válvula anti-refluxo (n=15) versus PMAE	Primário: refluxo gastroesofágico; Secundário: grau de disfagia, disfagia	O escore médio de disfagia melhorou de 3 para 1 no grupo PMAE anti-refluxo e de 3 para 0 no grupo PMAE convencional (p>0.02). Sintomas de refluxo persistiram em 25 e 14% dos casos nos grupos de PMAE convencional e anti-refluxo,	



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
	convencional (n=15)	recorrente e complicações relacionadas ao procedimento	respetivamente, no entanto, isto não repercutiu em alteração estatística clínicas e pHmetria. Complicações tiveram uma incidência de 20% em ambos os grupos, sendo as principais: sangramento, dor severa e pneumonia aspirativa.	
Horneaux ²⁰ Erro! ndicador não definido, 2001	PMAE (n=20) versus cirurgia Bypassesofágico (n=20)	Grau de disfagia, qualidade de vida, tempo de hospitalização, complicações e sobrevida média relacionada ao procedimento	Melhora da disfagia, qualidade de vida e sobrevida geral, sem diferença estatística entre os grupos. O tempo de hospitalização foi significativamente menor no grupo PMAE (3 vs 15,5 dias p<0.001)	Não descreve o tipo de randomização e não há análise comparativa entre os grupos
Javed ⁵⁵ , 2012	PMAE isolada (Ultraflex [®] n=37 de 42 randomizados) versus PMAE + Radioterapia externa 4 a 6 semanas após implante (Ultraflex [®] + EBRT 30 Gy n=42)	Grau de disfagia, qualidade de vida/ QLQ-C30, tempo médio de sobrevida e incidência de complicações	Os escores de disfagia melhoraram significativamente em ambos os grupos após a inserção da PMAE, mas o alívio da disfagia foi mais sustentado no Grupo II do que no Grupo I (7 vs. 3 meses, p = 0,002). A sobrevivência mediana global foi significativamente maior no Grupo II do que no Grupo I (180 versus 120 dias, p = 0,009). A adição de radioterapia após a PMAE prolongou a média de sobrevida livre de disfagia (118,6 ± 55,8 vs. 96,8 ±43,0 dias, p = 0,054). Houve melhora significativa em todos os parâmetros de Qualidade de Vida, QoL/ QLQ-C30, em 1 semana após o implante. A QoL, contudo, diminuiu significativamente imediatamente após a radioterapia. Não houve mortalidade relacionada ao tratamento, e a incidência de complicações foi semelhante nos dois grupos.	Não descreve o tipo de randomização
Kim ⁵⁰ , 2009	Niti-S Stents recoberto simples (n=19) e em camada dupla (n=17)	Sucesso técnico, grau de disfagia antes e depois, tempo de sobrevida e taxa de complicações	Sucesso técnico foi alcançado em uma taxa similar em ambos os grupos (recoberto simples, 19/19 [100%] versus dupla camada, 16/17 [94%]). Uma semana após a inserção do stent, o escore médio de disfagia melhorou significativamente nos grupos recoberto simples e em camada dupla em comparação com o valor basal (de 2,95 +/- 0,52 e 2,88 +/- 0,33 a 1,00 +/- 0,47 e 1,06 +/- 0,24, respectivamente P <0,001). Não houve diferença na sobrevida dos pacientes nos dois grupos. As complicações globais, incluindo a migração do stent e o crescimento excessivo do tumor, ocorreram com maior frequência com Stents recobertos simples (11/19 [58%]) do que os Stents duplos (2/17 [12%]; P = 0,006).	
Knyrim ²⁷ , 1993	PMAE (n=21) versus prótese plástica (n=21)	Primário: Grau de disfagia e Karnofsky score; Secundário: Complicações, n° intervenções, tempo de hospitalização e mortalidade em 30 dias relacionada ao procedimento	Os escores de disfagia e Karnofsky score melhoraram significativamente e similarmente em ambos os grupos. Assim como o n° de intervenções e a mortalidade em 30 dias também teve taxas similares em ambos os grupos. O tempo de hospitalização foi significativamente menor no grupo PMAE (5.4 +/- 1.0 dias vs 12.5 +/- 2.1; p=0.005). Não houve complicações no grupo de PMAE (00 vs 09, p<0.001). Ainda, demonstrou-se uma tendência a melhor qualidade de vida e sobrevida no grupo PMAE	Sem análise comparativa entre os grupos.
Konigsrainer ⁵⁶ ,	PMAE versus laser com	Grau de disfagia, disfagia	Houve melhora da disfagia sem diferença estatística entre os grupos, no entanto,	Não descreve o tipo de



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
2000	prótese versus laser com RT	recorrente, tempo de hospitalização, custo-efetividade e sobrevida média relacionada ao procedimento	recidiva da disfagia foi maior no grupo laser com RT (43%) quando comparada ao PMAE/laser (16%) e PMAE (5,5%) e isto foi estatisticamente significativo (p=0.001). Ainda, PMAE teve menor tempo de hospitalização (p=0.001)	randomização e não há análise comparativa entre os grupos
O'Donnell ²⁸ , 2002	PMAE (n=25) versus prótese plástica (n=25)	Qualidade de vida, sobrevida, complicações e mortalidade relacionadas ao procedimento	Houve uma tendência a melhor qualidade de vida e sobrevida no grupo PMAE (107 vs 62 dias), contudo, as taxas de complicações e mortalidade foram similares em ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre elas	Não descreve o grau de melhora da disfagia, não há análise comparativa entre os grupos e não apresenta significância estatística
Power ⁴⁴ , 2007	PMAE com válvula anti-refluxo (n = 25) versus PMAE padrão (n = 24) na palição de tumores esofágicos inoperáveis do terço inferior.	Qualidade de vida/QLQ-C30, QLQ-OES24 e questionário-escala de escores de refluxo, perfil de medidas de pH esofágico, sintomas de DeMeester e percepção da saúde.	Ambos os grupos relataram melhorias significativas na qualidade de vida, na saúde e nos escores de disfagia, uma semana e dois meses após o implante. Os pacientes do Grupo com válvula anti-refluxo relataram significativamente (P <0,05) melhor perfil de sintomas de DeMeester, escores de refluxo geral e perfil de pH normal em 1 semana. Aos 2 meses, as pontuações dos sintomas de DeMeester foram significativamente melhores (P <0,05) no grupo com válvula anti-refluxo em comparação com o grupo padrão.	
Mannell ⁵² , 1986	PMAE versus dilatação e QT, n=170	Primário: grau de disfagia; Secundários: disfagia recorrente e efeitos adversos relacionados ao procedimento	Melhora da disfagia foi mais significativa no grupo dilatação e QT (80% vs 52%), bem como, este mesmo grupo teve resultados mais favoráveis em relação a mortalidade (6% vs 18%). Complicações gerais foram mais prevalentes no grupo prótese plástica (40% vs 9%, p<0.001)	Não descreve ou compara as características básicas entre os grupos.
Reed ²⁹ , 1991	PMAE (n=10) versus prótese plástica e RT (n=8) versus laser e RT (n=9)	Primário: grau de disfagia; Secundários: complicações e sobrevida geral	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao grau de disfagia e a sobrevida. Contudo, 100% dos pacientes do grupo de prótese e RT tiveram complicações quando comparados ao grupo prótese (50%) e grupo laser e RT (0%), p<0.002.	
Roseveare ⁹ , 1998	PMAE (n=21) versus prótese plástica (n=21)	Grau de disfagia, qualidade de vida, perda ponderal de peso, complicações e morbimortalidade relacionada ao procedimento	As taxas de complicações foram similares nos dois grupos. Entretanto, pacientes do grupo de PMAE tiveram melhora nos escores da disfagia no grupo PMAE (1 vs 2 média escore, p=0.04), menor perda ponderal (0.66 vs 6,51, p=0.007) e maior tempo de sobrevida (log rank P<0.0025) e menor tempo de internação (4 vs 10 dias, p<0.01).	Não descreve o tipo de randomização e não detalha os critérios de inclusão e exclusão do estudo
Sabharwal ⁴⁰ , 2003	PMAE recoberta Flamingo© (n=22) versus PMAE recoberta Ultraflex© (n=31) na palição de tumores	Sucesso técnico, grau de disfagia antes e depois, tempo de sobrevida e taxa de complicações relacionadas ao 1º. mês após o procedimento	Observou-se melhora significativa no escore de disfagia tanto no dia seguinte ao implante quanto no seguimento tardio (p <0,05) em ambos os grupos. Não houve diferença significativa na melhora da disfagia entre os dois grupos (p> 0,1). A frequência de complicações encontradas nos dois grupos foi semelhante: - <i>Um paciente em cada grupo teve episódios de hematemesa grave durante o</i>	Não descreve o tipo de randomização



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
	esofágicos inoperáveis do terço inferior.	ou 3º. mês de seguimento	<i>seguimento. - Um caso de perfuração imediata após migração da PMAE foi vista no grupo com o Flamingo. - Três pacientes do grupo Ultraflex necessitaram de dois Stents no implante primário, em tumores mais longos e o outro foi inadvertidamente liberado em posição muito distal, resultando em sua extremidade inferior em aposição com a curva maior do estômago causando obstrução parcial corrigida pelo segundo implante. Houve outro caso de migração distal do stent (também no grupo Ultraflex), mas isso não teve consequências clínicas.</i>	
Sabharwal ⁴⁵ , 2008	PMAE com válvula anti-refluxo FerX Ella [®] (n=22) versus PMAE recoberta Ultraflex [®] + inibidor da bomba de prótons, omeprazol (n=26)	Primário: eficácia na prevenção de refluxo; Secundários: Sucesso técnico, grau de disfagia e taxa de complicações	Refluxo foi observado em 3/22 pacientes (13,6%) no grupo FerX-Ella e em 2/26 (7,7%) no grupo de Ultraflex e omeprazol (P = 0,62). Em ambos os grupos, observou-se melhora significativa no escore de disfagia e não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P = 0,84). Os Stents FerX-Ella migraram mais frequentemente (32%) do que os Stents Ultraflex (23%), por isso também necessitaram de intervenção cirúrgica mais frequente no grupo FerX-Ella (2/22, 9,1%) em comparação com o grupo Ultraflex (1/26, 3,8%).	Não descreve o tipo de randomização
Sanyika ³⁰ , 1999	PMAE (n=20) versus prótese plástica (n=20)	Grau de disfagia, eficácia no tratamento de fistula esofagogástrica-respiratória, tempo de patência em um e três meses e complicações	Houve melhora nos escores de disfagia no grupo tratado com PMAE, assim como, o tempo de patência em 1 e 3 meses também foi maior (90% e 88% vs 66% e 50%, respectivamente) neste grupo. Ainda, no grupo de PMAE houve melhor cobertura de fístulas (3/3 vs 1/2) e menores taxas de complicações.	Não descreve o tipo de randomização e nem descreve ou compara as características básicas entre os grupos e não detalha os critérios de inclusão e exclusão do estudo
Shenfine ^{31,31} , 2005 e 2009	PMAE Gianturco 18mm (n=51) vs PMAE Gianturco 24mm (n=53) vs prótese plástica rígida (n=54) vs não-Prótese (RT, Braquiterapia, Ablação térmica, ablação alcoólica), n=45	Primário: Grau de disfagia, qualidade de vida, QoL/EQ-5D e QLQ C-30 e custo-efetividade total até óbito, de PMAEs vs. outros métodos; Secundários: e tempo de sobrevida	Houve diferença significativa no grau médio de disfagia entre os braços de tratamento 6 semanas após o tratamento (P = 0,046), com piores deglutições relatadas pelos pacientes tratados com prótese rígida (diferença média de disfagia = -0,49; intervalo de confiança de 95% (IC) -0,10 A -0,89, P = 0,014). Os índices QoL globais foram mais baixos nas semanas 1 e 6 após o tratamento para os pacientes tratados com PMAEs (diferença média índice de QoL na semana 1 = -0,66; IC 95%: -0,02 a -1,30, P = 0,04; -1,01; IC 95%: -0,30 a -1,72, P = 0,006). Esses achados foram associados com maiores escores de dor pós-procedimento no grupo de pacientes PMAE (diferença média QLQ C-30 sintoma de pontuação da dor na semana 1 = 11,13 IC 95%: 2,89-19,4; P = 0,01). Embora os valores médios de QoL pela EQ-5D diferiram entre os tratamentos (P <0,001), essa diferença se dissipou após a geração de valores de anos de vida ajustados à qualidade. Os custos totais	É um dos maiores ECR sobre PMAE, mas declara que os modelos usados já estavam sendo melhorados. Os números amostrados para testar estes modelos não alcançaram poder estatístico ou tiveram erros tipo II.



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
			variaram entre os braços de tratamento, mas estes achados foram anulados quando os PMAEs foram comparados com terapias não-PMAE (IC 95%: -£ 845,15 a + £ 1.332,62). Estes resultados foram robustos à análise de sensibilidade (Não-PMAEs média ± desvio padrão de £4.792,91 ± £406,47, IC 95%: £3.995,27 a £5.590,54 vs. PMAEs £4.648,72 ± £353,98, IC 95%:£3.954,09 a £5.343,35). Não houve diferenças na mortalidade hospitalar ou nas taxas de complicação precoce, mas as complicações tardias foram mais freqüentes após próteses plásticas rígidas (razão de risco = 2,47; IC 95%: 1,88-3,04). Houve uma vantagem de sobrevivência para pacientes não tratados com PMAE (estatística log-rank = 4,21, P = 0,04). Conclui que não houve diferença de custo-efetividade entre PMAE e outros métodos.	
Shim ⁴² , 2005	PMAE com válvula anti-refluxo grupo A (n=12) versus PMAE com válvula anti-refluxo grupo B (n=12) versus PMAE convencional (n=12).	Primário: Refluxo gastroesofágico; Secundário: grau de disfagia, sucesso técnico e complicações relacionadas ao procedimento	Os escores de disfagia melhoraram significativamente entre os grupos em uma semana, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa (p<0.05) quanto ao grau de disfagia entre os grupos. Não houveram complicações relatadas. A válvula anti-refluxo apresentou com superioridade em um dos modelos avaliados. Sucesso técnico foi de 100% em todos os grupos.	Não descreve comparação entre os grupos e não há análise comparativo entre os mesmos
Siersema ³³ , 1998	PMAE (n=28) versus próteses plásticas (n=47)	Grau de disfagia, sucesso técnico e complicações relacionadas ao procedimento	A melhora da disfagia, o sucesso técnico e a disfagia recorrente apresentaram taxas similares para ambos os grupos. Contudo, o grupo PMAE apresentou menor taxa de complicação (16% vs 47%, p=0.014) e menor tempo de internação (p=0.0043). Todavia, a PMAE aumentou o risco de complicações relacionadas ao dispositivo em pacientes com quimio ou radioterapia prévias (43% vs 17%, p=0.029)	
Siersema ⁴¹ , 2001	PMAE recoberta Flamingo© (n=33) versus PMAE recoberta Ultraflex© (n=34) x PMAE recoberta Gianturco-Z© (n=33)	Primário: Grau de disfagia; Secundários: complicações relacionadas ao procedimento	O escore de disfagia melhorou em 4 semanas em todos os grupos (p<0.001), porém, não houve diferenças quanto ao grau de disfagia entre os grupos. Cada PMAE apresentou uma quantidade de complicações, no entanto, isto não foi estatisticamente significativo	
Turrisi ⁵⁷ , 2002	PMAE versus RT, n=32	Primário: grau de disfagia; Secundário: disfagia recorrente, qualidade de vida e sobrevida	Houve melhora dos scores de disfagia sem, no entanto diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ainda significância estatística, a sobrevida no grupo de prótese foi menor. E com relação à qualidade de vida, embora sem significância estatística, foi maior e mais favorável no grupo RT	Publicado apenas em <i>abstract</i> .
Vakil ³⁹ , 2001	PMAE recoberta	Primário: disfagia recorrente;	Os escores de disfagia melhoraram significativamente em ambos os grupos,	Sem análise comparativa



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
	(n=30) versus PMAE não recoberta (n=32)	Secundário: Grau de disfagia, qualidade de vida, sobrevida média e complicações relacionadas ao procedimento	ambas indo do escore médio de 3 para escore médio de 1 ($p < 0.001$). As principais complicações associadas as PMAE não recobertas foram maior crescimento tumoral (9/30 vs 1/32, $p = 0.005$) e necessidade de maior intervenção (27% vs 0%, $p = 0.002$). Embora a PMAE recoberta apresentasse maior migração, isto não foi estatisticamente significativo ($p = 0.44$). A sobrevida foi similar nos dois grupos.	entre os grupos.
Verschuur ⁴⁹ , 2008	02 PMAEs recobertas Ultraflex (N = 42), Polyflex (N = 41), vs. simples Nitinol Niti-S stent (N = 42)	Sucesso técnico, disfagia recorrente, complicações sobrevida	Houve sucesso técnico em todos os pacientes com stent Ultraflex, em 34/41 (83%) pacientes com <i>Stents</i> Polyflex e em 40/42 (95%) pacientes tratados com stent Niti-S ($P = 0,008$). Escores de disfagia melhoraram de uma mediana de 3 (líquidos apenas) para 1 (capacidade de comer alguns alimentos sólidos) em todos os pacientes. Não houve diferenças nas complicações entre os três tipos de <i>Stents</i> . A disfagia recorrente, causada por tecido ou sobrecrecimento, migração ou obstrução alimentar, foi significativamente diferente entre pacientes com stent Ultraflex e pacientes com stent Polyflex ou stent Niti-S (22 [52%] vs 15 [37%] vs 13 [31%], $P = 0,03$). A migração do stent ocorreu com maior frequência com <i>Stents</i> Polyflex, enquanto o tecido ou sobrecrecimento foi mais frequente com <i>Stents</i> Ultraflex e, em menor grau, <i>Stents</i> Niti-S. Não foram encontradas diferenças na sobrevivência (mediana de sobrevivência: Ultraflex stent 132 dias vs Polyflex stent 102 dias vs Niti-S stent 159 dias) entre os três tipos de stent.	
Wenger ⁴⁷ , 2006	PMAE com válvula anti-refluxo (n=19) versus PMAE convencional (n=22)	Refluxo gastroesofágico, grau de disfagia, dispneia, dor e qualidade de vida	Os escores de disfagia melhoraram significativamente entre os grupos em uma semana, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) quanto ao grau de disfagia entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às complicações, sobrevida, sintomas de refluxo e qualidade de vida. Dispneia decresceu após inserção da PMAE com válvula anti-refluxo e aumentou após a PMAE convencional, no entanto, sem diferença estatística.	



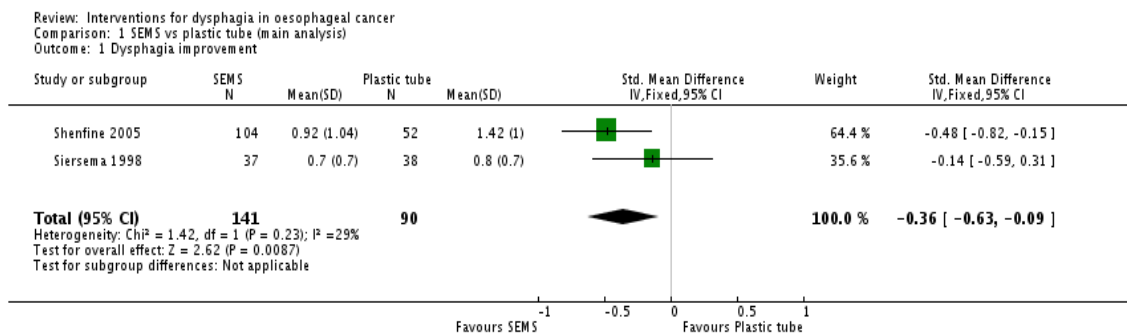
Segue abaixo a análise dos 33 estudos segundo comparações e desfechos específicos:

PMAE versus Próteses plásticas

Foram incluídos sete estudos randomizados e controlados (De Palma, 1996; Knyrim, 1993; O'Donnell, 2002; Rosevare, 1998; Sanyika, 1999; Shenfine, 2005 e 2009; Siersema, 1998), num total de 433 pacientes, todos com câncer esofágico inoperável ou irressecável, dos quais três incluíram casos de neoplasia maligna secundária com envolvimento esofágico.

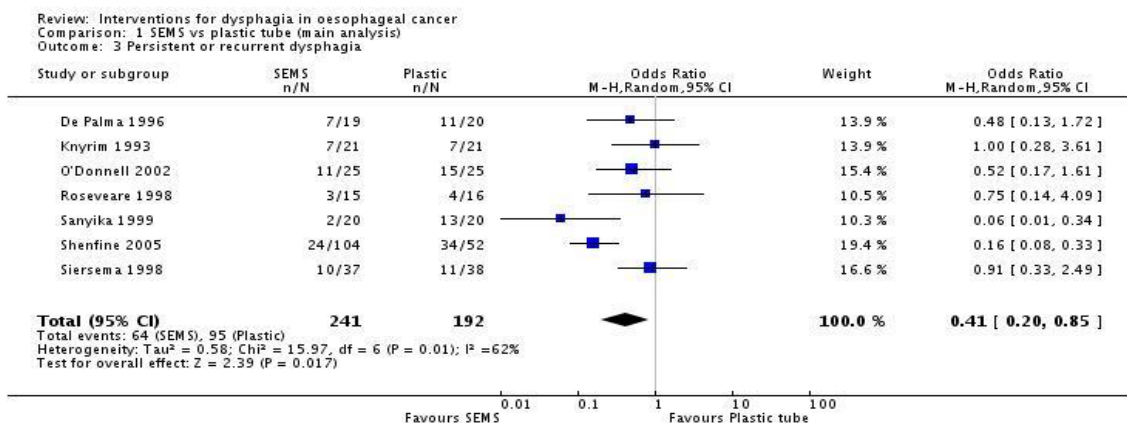
Todos os estudos avaliaram a disfagia como desfecho primário, porém de diferentes modos, permitindo a análise quantitativa desta variável em apenas duas publicações (Shenfine, 2005 e 2009; Siersema, 1998), as quais evidenciaram melhor resposta no grupo PMAE (Figura 3).

Figura 3. Melhora da disfagia comparando PMAE vs Próteses plásticas.



Dois estudos demonstraram resultados significativamente melhores do grau de disfagia em relação ao uso de próteses metálicas comparado às próteses plásticas. Rosevare (1998) apresentou resultados após implantação de próteses de disfagia grau 1 para o grupo PMAE versus disfagia 2 no grupo que utilizou próteses plásticas (p=0,03). Para Sanyika (1999) a patência das próteses (disfagia grau 0 para 2) foi de 90% versus 66%, favorecendo o grupo PMAE. Nos demais três estudos avaliados não foi encontrada diferença significativa quanto à melhora da disfagia entre os grupos. (Figura 4).

Figura 4 Análise de disfagia recorrente comparando PMAE vs Prótese plástica





Quanto à avaliação de recorrência do quadro disfágico (Figura 3), apesar da heterogeneidade entre os estudos ajustados às características entre os grupos, os resultados mostraram menor taxa de recidiva no grupo PMAE, com significância estatística (64/241 vs 95/197; $p=0.017$; OR 0.41; IC 95%).

De quatro artigos que analisaram o parâmetro qualidade de vida, três não mostraram diferença estatística entre os grupos, exceto Shenfine *et al.* (2008), um grande estudo multicêntrico, cujos pacientes foram randomizados em quatro grupos diferentes, cujos resultados mostraram melhores índices de qualidade de vida no grupo sem prótese (seja metálica ou plástica). Apesar de não ter apresentado significância estatística, este dado reflete a ocorrência de dor enquanto principal efeito adverso relacionado ao uso desses dispositivos. Recomenda-se que o uso de próteses ocorra de forma multidisciplinar, com apoio de grupos de controle da dor.

A análise do tempo de hospitalização, mortalidade relacionada ao procedimento e eventos adversos maiores também se mostraram mais favoráveis no grupo PMAE, com significância estatística. Quanto ao sucesso técnico do procedimento e sobrevida geral, não houve diferença estatística entre os grupos.

PMAE versus laser

Foram avaliados dois estudos randomizados controlados (Adam, 1997; Dallal, 2001), num total de 125 pacientes, cujo desfecho primário foi o grau de disfagia. Como resultado, observou-se que o uso de próteses metálicas mostrou melhor sucesso técnico ($p=0.02$) e o número de intervenções necessárias foi significativamente menor no grupo PMAE ($p=0.01$). Isso ocorre de maneira clara, porque para alívio da disfagia com o método ablativo a laser são necessárias várias sessões para a palição adequada dos sintomas. Entretanto, a avaliação de qualidade de vida mostrou-se desfavorável ao uso de próteses, relacionada à diminuição de funções e à dor.

Nestes casos, não houve diferença estatística quanto à melhora da disfagia, recorrência dos sintomas após a conclusão da palição, à mortalidade relacionada ao procedimento, ao tempo de hospitalização e aos efeitos adversos.

PMAE versus Braquiterapia

Dois estudos randomizados controlados (Berquist, 2005; Homs, 2004a; Homs, 2004b) compararam o uso de próteses metálicas com a braquiterapia, totalizando 274 pacientes.



Apesar de não ter sido observada diferença estatística quanto ao grau de melhora da disfagia em geral, o grupo PMAE apresentou melhores resultados no primeiro mês ($p < 0.05$), enquanto o grupo Braquiterapia apresentou resposta gradual, com melhores índices entre 6 e 12 meses, sem significância estatística. A sobrevida média sem disfagia foi de 115 dias no grupo Braquiterapia *versus* 82 dias no grupo PMAE ($p < 0.05$, IC 95%). Não houve diferença estatística quanto à recorrência da disfagia e à sobrevida geral.

Análises de qualidade de vida mostraram uma queda significativa nos parâmetros funcionais físicos e psíquicos para ambos os grupos, com diferenças estatísticas favoráveis à braquiterapia. Quanto à avaliação de dor, com base na escala visual analógica, não houve diferença significativa entre os grupos.

Apenas um dos estudos avaliou a ocorrência de efeitos adversos, com índices de 21% de complicações no grupo Braquiterapia, comparado a 33% no grupo PMAE, dados estatisticamente significantes ($p = 0.02$).

De forma geral, o uso de próteses metálicas permite o alívio mais rápido da disfagia, porém há uma redução gradual desta diferença no decorrer do tempo e uma tendência a melhores resultados no alívio da disfagia no grupo braquiterapia, associado a menores índices de complicações e menor deterioração funcional destes pacientes.

PMAE coberta *versus* PMAE não recoberta

Os diferentes tipos de próteses metálicas autoexpansíveis foram comparados em seis estudos randomizados. Dois estudos compararam diferentes modelos de próteses recobertas (Sabharwal, 2003; Siersema, 2011). Três estudos compararam modelos de próteses com e sem válvula anti-refluxo (Homs, 2004c; Shim, 2005; Wenger, 2006). Um estudo comparou próteses recobertas *vs.* não-recobertas (Vakil, 2001).

Como principal desfecho avaliado na comparação entre próteses recobertas *versus* não-recobertas por Vakil et al. (2001), a recorrência de disfagia mostrou-se significativamente menor no grupo com prótese recoberta (27% *vs* 77%; $p < 0.001$). Não houve diferença estatística quanto ao sucesso técnico, alívio da disfagia, sobrevida geral. Quanto aos efeitos adversos, as próteses recobertas se mostraram mais efetivas e com menor necessidade de reintervenções ($p = 0.05$), visto que a cobertura da prótese evita a ocorrência de supercrescimento tumoral através da malha metálica, conseqüentemente, a recidiva dos sintomas disfágicos.



Nos dois estudos avaliados, não foram encontradas diferenças significativas para a palição da disfagia ou incidência de efeitos adversos entre os diferentes modelos de próteses metálicas recobertas.

Quanto às próteses valvuladas, comparadas às próteses convencionais, os três estudos não mostraram diferença estatística significativa entre os grupos para o alívio da disfagia e para a ocorrência de sintomas dispépticos, apresentando taxas similares de complicações e índices de qualidade de vida em ambos os grupos.

PMAE versus Outros métodos

Seis estudos randomizados e controlados compararam as próteses metálicas a diferentes métodos ou combinações de intervenções paliativas para a disfagia (Canto, 2002; Fu, 2004; Horneaux, 2001; Konigsrainer, 2000; Shenfine, 2005 e 2009; Turrisi, 2002).

Não houve diferença estatisticamente significante quanto ao alívio da disfagia em geral, entretanto, o número de intervenções necessárias devido a recorrência da disfagia foi significativamente maior no grupo não-prótese ($p=0.01$).

A ocorrência de efeitos adversos, assim como a mortalidade relacionada ao procedimento e após 30 dias não apresentou diferença significativa entre os grupos prótese *versus* não-prótese. Quanto à sobrevida geral, houve uma diferença estatística favorável ao grupo não-prótese ($p=0.037$), apesar da diferença clínica (média de 133 dias vs 162 dias) ser relativamente pequena.

Comparadas aos outros métodos de intervenção, as próteses metálicas se mostraram uma modalidade efetiva, segura e rápida no alívio da disfagia, entretanto, os resultados apontam para uma desvantagem do método quanto aos parâmetros de sobrevida e qualidade de vida, se comparado a Radioterapia externa e a Braquiterapia.

Comparações entre outros métodos, exceto PMAE

Ao todo, foram analisados 16 estudos controlados e randomizados, que compararam diversos métodos de palição da disfagia maligna entre si, excluindo as próteses (plásticas ou metálicas) (Tabela 6). Estes estudos não foram objeto de análise para a revisão sistemática, estão sendo citados pela relevância clínica no tratamento da disfagia maligna de forma a demonstrar a alta eficácia e segurança das PMAE quando comparadas a estes métodos terapêuticos. Assim, a tabela 6 apresenta os principais resultados da comparação de diferentes métodos para o tratamento da disfagia maligna, exceto PMAE.



A comparação laser vs braquiterapia isolada não apresentou diferença significativa ou superioridade entre os métodos. Entretanto, quando comparada à ablação por laser isolada, houve uma resposta significativa do intervalo de tempo sem disfagia na associação de um segundo método (radioterapia externa ou braquiterapia). Não houve diferença significativa entre os métodos quanto ao número de intervenções, o sucesso técnico, a sobrevida e a mortalidade relacionada ao procedimento. Quando analisado o laser vs a terapia fotodinâmica (PDT) ou ablação química (3% polidocanol ou 98% álcool absoluto), não houve diferença significativa ou superioridade entre os métodos.



Tabela 6. Principais resultados dos estudos que comparam diferentes métodos terapêuticos para o tratamento da disfagia maligna nos tumores esofágicos avançados, exceto as próteses metálicas autoexpansíveis

Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
Alderson ⁵⁹ , 1990	Intubação plástica (n=20) versus laser (n=20)	Primário: grau de disfagia; Secundários: sucesso técnico, intervalo sem disfagia e qualidade de vida	O grupo de laser apresentou melhores resultados nos tumores de curta extensão circunferencial (p<0.001). Recomendou-se que no grupo de intubação plástica fosse realizado somente sessão única de intubação em tumores com extensão >4cm. Houve baixa incidência de complicações em ambos os grupos e somente um óbito no grupo laser	Não descreve o tipo de randomização e não especificou efeitos adversos das intervenções
Anghorn ⁶⁰ , 1983	Intubação plástica (n=55) versus cirurgia Bypass (n=51)	Grau de disfagia, estado nutricional pós-procedimento, mortalidade e complicações relacionadas ao procedimento	Houve melhora da disfagia em 93% grupo intubação plástica e 92% grupo cirurgia. Mortalidade relacionada ao procedimento foi maior no grupo cirurgia (7,8% vs 5.5%). Também maior no grupo de cirurgia foi a prevalência das complicações (60% vs 34%). Estado nutricional melhorou mais rapidamente no grupo intubação plástica	Análise comparativa entre os grupos sem significância estatística.
Angelini ⁶¹ , 1991	laser versus 3% polidocanol, n=34	Grau de disfagia e complicações relacionadas ao procedimento	Melhora da disfagia em ambos os grupos, contudo sem diferença entre os métodos. Apenas uma complicação existiu, sendo ela uma perfuração no grupo polidocanol 3%	Sem análise comparativa entre os grupos.
Barr ⁶² , 1990	Laser (n=20) versus intubação plástica temporária (n=20)	Primário: grau de disfagia; Secundários: disfagia recorrente, sobrevida geral, efeitos adversos e mortalidade	Embora tenha sido observado melhora da disfagia com resultados mais favoráveis ao grupo laser, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Recorrência da disfagia, sobrevida geral e qualidade de vida não apresentou diferença entre os grupos. As complicações foram mais prevalentes no grupo de intubação plástica temporária (40% versus 10%, p<0.05)	
Carrazone ⁶³ , 1999	laser (n=23) versus 98% álcool absoluto (n=23)	Grau de disfagia, recorrência da disfagia, mortalidade, morbidade, sobrevida e complicações relacionadas	Não teve diferença significativa entre os grupos com relação ao alívio da disfagia e a recorrência da mesma. As maiores complicações foram observadas no grupo álcool (01 perfuração e 18/23 sintomas leves vs nenhuma grupo laser). A média de sobrevida foi de 6 meses em cada grupo. Não houveram mortes relacionadas ao procedimento	Não descreve o tipo de randomização
Carter ⁶⁴ , 1992	Intubação plástica (n=20) versus laser (n=20)	Primário: grau de disfagia; Secundários: tempo de hospitalização e sobrevida	O grupo de laser apresentou maior alívio da disfagia (p<0.001), maior sobrevida média (21.5 vs 14.4 semanas, p=0.09) e menor perda ponderal (p=0.04)	
Lightdale ⁶⁵ , 1995	Laser (n=108) versus PDT (110)	Grau de disfagia e complicações relacionadas ao procedimento	Resposta ao tumor foi equivalente na primeira semana após o procedimento, no entanto, foi maior após um mês no grupo PDT (32% vs 20%, p<0.05). O alívio da disfagia ocorreu em ambos os grupos, mas sem diferença significativa. No grupo PDT teve mais eventos adversos leves, sendo a fotossensibilidade com maior prevalência (19%), perfurações (7% vs 1%, p<0.05) e complicações gerais (19% vs 3%, p<0.05) foram mais prevalentes no grupo laser.	Não descreve o grau de melhora da disfagia
Fuchs ⁶⁶ , 1991	Intubação plástica (n=20) versus laser (n=20)	Grau de disfagia, qualidade de vida e sobrevida	Não houve diferença estatística significativa entre os métodos quanto a melhora da disfagia, qualidade de vida e sobrevida	Não descreve a randomização ou compara os grupos



Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
Heier ⁶⁷ , 1995	Laser (n=20) versus PDT (n=32)	Primário: grau de disfagia; Secundários: qualidade de vida e intervalo sem disfagia	A dosimetria de luz esteve correlacionada com a profundidade tumoral (p<0.001). Houve alívio da disfagia em ambos os grupos, no entanto, sem diferença significativa. O grupo PDT teve melhores índices de qualidade de vida (p<0.001) e maior tempo livre de sintomas (84 vs 57 dias, p=0.008)	Não descreve o tipo de randomização
Ries ⁶⁸ , 1989	Laser versus laser com braquiterapia	Primário: intervalo sem disfagia; Secundários: sobrevida e complicações	A sobrevida sem disfagia teve significância favorável no grupo laser com braquiterapia.	Não descreve ou compara as características nos grupos.
Sander ⁶⁹ , 1991	Laser (n=20) versus laser com braquiterapia (n=20)	Primário: intervalo sem disfagia; Secundários: qualidade de vida e análise de acordo com o tipo histológico	Ainda, observou-se maior intervalo sem disfagia neste mesmo grupo (p=0.001)	Não descreve a randomização e não compara as características nos grupos
Sargeant ⁷⁰ , 1997	Laser versus RT, n=67	Primário: intervalo sem disfagia; Secundários: sobrevida e complicações relacionadas ao procedimento	Maior intervalo sem disfagia no grupo laser (p<0.05). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à sobrevida geral e complicações	
Spencer ⁷¹ , 2002	Laser (n=11) versus laser com braquiterapia (n=11)	Primário: Intervalo sem disfagia; Secundários: qualidade de vida, duração da disfagia, reintervenção, sobrevida, complicações relacionadas ao procedimento	Observou-se maior intervalo sem disfagia no grupo laser com braquiterapia (p<0.0001). Três pacientes desenvolveram odinofagia após 6 semanas depois do procedimento de laser com braquiterapia. Reintervenção foi necessário em 10/11 do grupo de laser e em 7/11 do grupo braquiterapia. Não houve diferença quanto a sobrevida entre os grupos	Não descreve o tipo de randomização
Sur ⁷² , 2004	Braquiterapia (n=30) versus braquiterapia e RT (n=30)	Primário: sobrevida sem disfagia; Secundários: sobrevida geral e efeitos adversos	Alívio da disfagia apresentou uma resposta em mais de 50%, no entanto, sem superioridade entre os grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa com relação à sobrevida geral e as complicações	Não descreve o tipo de randomização
Tan ⁷³ , 1998	Laser (n=14) versus laser com braquiterapia (n=12)	Primário: Intervalo sem disfagia; Secundário: grau de disfagia, nº de intervenções e sobrevida	Observou maior intervalo de tempo sem disfagia no grupo laser com braquiterapia (83 vs 36 dias, p=0.026). Grau de alívio da disfagia, número de intervenções e sobrevida não tiveram dados estatisticamente significante entre os grupos	Não descreve o tipo de randomização
Low ⁷⁴ , 1992	Braquiterapia versus laser	Primário: grau de disfagia; Secundários: disfagia recorrente, sobrevida e complicações relacionadas ao procedimento	Não houve diferença estatística quanto às variáveis analisados.	Não descreve o tipo de randomização



4.5. Interpretação dos resultados

Apesar dos avanços, ainda não há um método paliativo ideal para alívio da disfagia. A maioria dos casos de câncer esofágico é diagnosticada apenas em estágios avançados. A disfagia é o principal fator de morbidade desses cânceres e devido à baixa sobrevida estimada, o manejo desses tumores consiste prioritariamente em condutas paliativas, que visam o alívio dos sintomas. Existem algumas opções terapêuticas disponíveis para a palição da disfagia maligna e apesar dos avanços, o melhor método ainda não está bem estabelecido. As principais desvantagens de alguns métodos é a recorrência precoce dos sintomas, com necessidade de reintervenções e as complicações relacionadas aos procedimentos.

Entretanto, observou-se que as próteses plásticas, apresentam palição menos efetiva e estão associadas à maior incidência de complicações quando comparadas às próteses metálicas.

Os diferentes métodos ablativos promovem o alívio da disfagia com resultados satisfatórios quando comparados entre si e com as próteses metálicas. Trata-se de métodos não amplamente disponíveis e a necessidade de múltiplas intervenções tornam esses métodos preteríveis ao uso de próteses.

A braquiterapia se mostrou um método efetivo e comparável às PMAE, com resultados semelhantes ao uso de próteses metálicas para alívio da disfagia, que, entretanto, não ocorre de forma rápida, mas requer intervenções repetidas até a obtenção do resultado esperado. O alívio sustentado da disfagia, a menor incidência de complicações e os melhores índices de qualidade de vida fazem deste um método promissor, cuja maior limitação é a baixa disponibilidade deste recurso, que requer centros de oncologia e radioterapia avançada para ser reproduzida, muitas vezes restrita a grandes centros urbanos. Até mesmo em países desenvolvidos como os Estados Unidos, onde se estima que apenas 6% dos hospitais possuam esta tecnologia (Suntharaligam, 2003).

A implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é o método mais comum e mais amplamente disponível para palição dos cânceres esofágicos avançados, que pode ser reproduzida na maioria das unidades de endoscopia terapêutica em todo o mundo. A rápida resposta clínica e baixa incidência de recorrência da disfagia são as principais vantagens deste método. As desvantagens correspondem aos efeitos adversos e complicações. A dor é o efeito adverso mais comum e com maior morbidade, ao qual se associa o menor desempenho das próteses no que diz respeito aos índices de qualidade de vida. Para isso, recomenda-se o acompanhamento clínico com controle adequado da dor nos



pacientes com PMAE. Outras complicações como o sangramento e migração podem estar presentes em até 10% dos pacientes.

Atualmente o uso de próteses metálicas autoexpansíveis parcialmente ou totalmente recobertas é o método mais utilizado, com a vantagem da melhora rápida da disfagia e de ser uma tecnologia facilmente reproduzível em unidades de endoscopia avançada, com profissionais habilitados. Entretanto, o uso de próteses metálicas esofágicas também está associado a complicações em até um terço dos casos (Vliet, 2013).

Quando analisado o parâmetro qualidade de vida, os estudos mostram menores índices entre os pacientes com uso de próteses. Este dado reflete a ocorrência de dor enquanto principal efeito adverso relacionado a esse dispositivo. Recomenda-se que o uso de próteses ocorra com o acompanhamento de uma equipe profissional multidisciplinar, com apoio de grupos de controle da dor.

A combinação de métodos ainda requer maiores estudos que avaliem a compatibilidade entre as diferentes intervenções, de forma que seja possível otimizar o alívio da disfagia e minimizar os efeitos adversos.

Maiores estudos são necessários para avaliação dos parâmetros de qualidade de vida nos pacientes em uso de próteses metálicas e do desempenho nas combinações de métodos.

Pode-se concluir que a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é um método seguro e efetivo para alívio rápido da disfagia, estando recomendado para pacientes com sintomas obstrutivos e com comprometimento funcional significativo. Para pacientes com o estado geral relativamente preservado e que não requerem palição imediata da disfagia, a braquiterapia mostra-se o método mais adequado, com palição eficaz e melhores índices de qualidade de vida, apesar do maior número de intervenções necessárias.

Para o futuro, espera-se um maior conhecimento e a evolução das abordagens terapêuticas disponíveis para palição dos cânceres esofágicos, com maior sobrevida livre de sintomas, melhores índices de qualidade de vida e menor incidência de complicações relacionadas.

5- Avaliação Econômica

Foi realizada análise de custo-efetividade, com base em modelagem, comparando duas alternativas disponíveis aos pacientes com tumores malignos de esôfago ou junção esofagogastrica, inoperáveis ou irresssecáveis, em tratamento paliativo: a sonda nasoenteral e



a prótese esofageana metálica autoexpansível. A perspectiva do estudo foi de um hospital público terciário, com horizonte temporal de 6 meses (180 dias), visto que esta é a média de sobrevida observada nas internações registradas no DATASUS⁸ durante 2015 e 2016.

O estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Otávio Farias de Oliveira do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICESP-HCFMUSP), um hospital público terciário, universitário, centro de excelência e referência nacional e internacional no campo da assistência, ensino e pesquisa médico hospitalar na área do câncer. Considerou-se população do estudo os pacientes submetidos à colocação de PEMA ou SNE no setor de endoscopia do ICESP do HCFMUSP com idade superior a 18 anos, no período de Jan/2007 a Dez/2014.

Foi desenvolvido um modelo de decisão do tipo árvore de decisão (Figura 5) no software TreeAge 2015TM. Este modelo reuniu informações de fontes primárias e/ou secundárias para representar a realidade de forma mais simplificada. Os eventos de saúde foram definidos com base na revisão sistemática realizada. As alternativas comparadas foram: a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível vs o suporte nutricional utilizando sonda nasoenteral e dieta enteral, sendo esta última a estratégia de enfrentamento habitualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

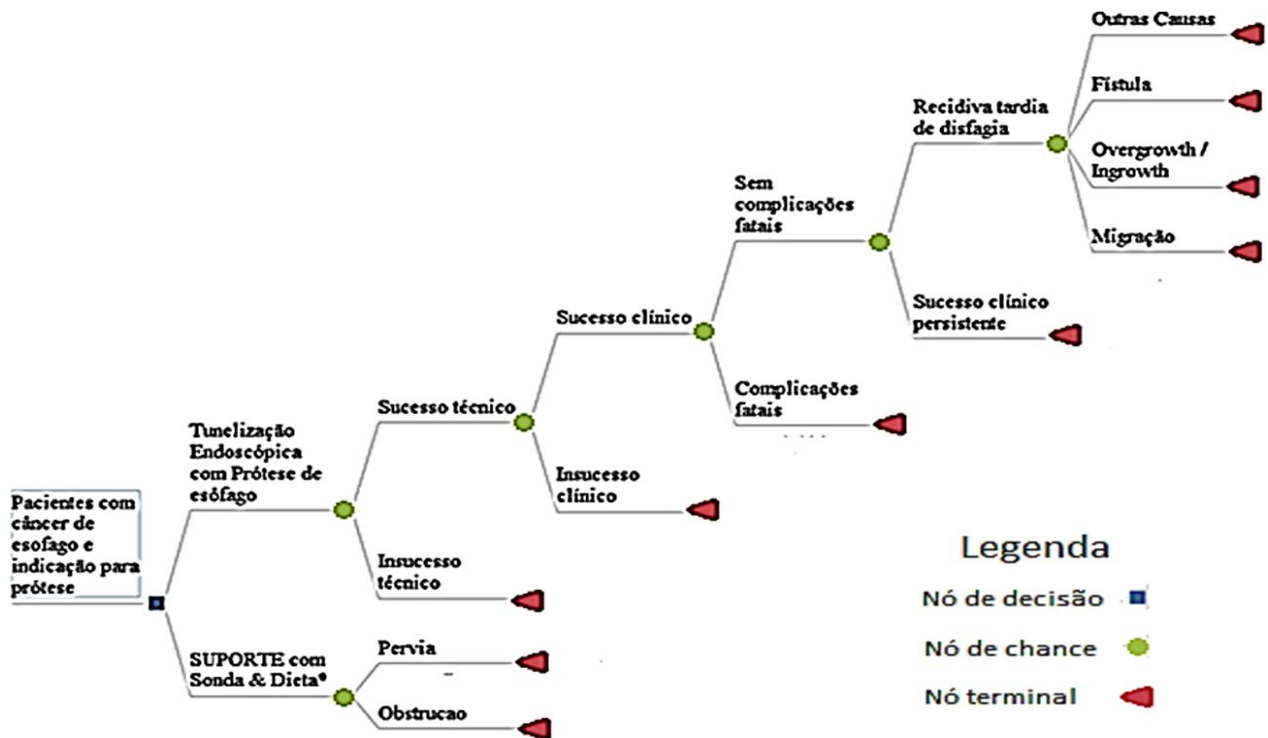


Figura 5: Árvore de decisão simples comparando a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível com o suporte nutricional com sonda nasoenteral e dieta enteral e seus respectivos eventos de saúde



Os custos associados a cada evento de saúde foram obtidos através da metodologia de microcusteio, com coleta de dados prospectiva. Os dados foram armazenados em uma planilha de Excel 2015.

Foram observados aproximadamente 250 procedimentos ao longo de sete anos de experiência clínica, para cada evento de saúde foi estabelecido uma média da quantidade de recursos utilizados, incluindo medicamentos, insumos, materiais, nutrição e taxas hospitalares, observadas para os pacientes que obtiveram esta assistência no Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os custos unitários foram estimados de acordo com os valores de compras públicas, mediante consulta ao Pregão Eletrônico do Estado de São Paulo⁷⁵ para o ano de 2017 (Tabela 7) e o custo do PEMAE utilizado teve como referência o preço de compra no HCFMUSP de R\$ 4.000,00. Este custo, entretanto, pode variar consideravelmente.

Tabela 7: Custos do conjunto de insumos, materiais e medicamentos envolvidos no exame de endoscopia digestiva alta. São Paulo. Brasil. 2017

Itens	Custo Unitário	Quantidade	Custo Total
Insumos hospitalares			
• Algodão hidrófilo em bolas 95 grs (pacote 100 bolas)	R\$ 0,83	0,2	R\$ 0,17
• Almotolia de álcool 70% 50 ml	R\$ 6,00	0,1	R\$ 0,17
• Cateter intravascular periférico jelco 22GX25mm	R\$ 1,49	1	R\$ 0,17
• Fita microporosa 5,0cmx10m	R\$ 3,88	0,1	R\$ 0,17
• Seringa hipodérmica 20 ml <i>luer slip s/ rosca</i>	R\$ 0,29	3	R\$ 0,17
• Seringa hipodérmica 10 ml LUER SLIP s/ rosca	R\$ 0,18	3	R\$ 0,17
• Agulha 18X30	R\$ 0,08	2	R\$ 0,17
• Agulha 18x25	R\$ 0,07	2	R\$ 0,17
• Compressa 5X7,5CM 13 Fios estéril 10 unid raio G	R\$ 0,19	1	R\$ 0,17
• Equipo com filtro ar Bacter. Macro Rolete Cam. Flex. FL	R\$ 0,76	1	R\$ 0,17
• Cateter p/oxigênio NR. 12 tp. Sonda bem P.C.G.	R\$ 0,64	1	R\$ 0,17
• Luva de procedimento sem látex média	R\$ 0,39	4	R\$ 0,17
• Extensão C.C. 1,5 a 2. m	R\$ 19,40	1	R\$ 0,17
• Máscara cirúrgica com tira descartável	R\$ 0,08	4	R\$ 0,17
• Avental cirúrgico de exame descartável	R\$ 5,00	4	R\$ 0,17
• Gorra cirúrgica descartável	R\$ 0,17	4	R\$ 0,17
• Papel para lençol em bobina 70cm larg.	R\$ 0,80	3	R\$ 0,17
Equipamentos hospitalares			
• Oxímetro (Cirurgia)		1	R\$ 28,92
• Monitor Cardíaco		1	R\$ 47,13
• Monitor de pressão arterial não invasivo		1	R\$ 15,00
• Aspirador		1	R\$ 141,40
• Endoscópio (Cirúrgico - incluindo instrumental)		1	R\$ 101,91
Gasoterapia			
• Oxigênio em cateter nasal de oxigênio/por hora		1	R\$ 5,89
Cuidados de Enfermagem			
• Instalação de equipo de soro		1	R\$ 4,28
• Observação clínica		1	R\$ 23,57
Medicamentos			
• Xylocaína Spray 10% cx. 1 fr. 50 ml	R\$ 21,72	1	R\$ 21,72
• Lidocaína Geléia 30g	R\$ 0,83	1	R\$ 0,83
• Lidocaína Injetável 2% sem vasoconstritor 20 ml	R\$ 0,82	1	R\$ 0,82
• Cloridrato de midazolam 5mg/ml - 3ml	R\$ 0,94	1	R\$ 0,94



• Fentanil - 50mcg 5 Amps. 2ML 1 ampola = 10 ml	R\$ 3,00	1	R\$ 3,00
• Dipirona Sódica - 500mg/ml- 2ml	R\$ 0,26	1	R\$ 0,26
• Hidrocortisona 100 mg	R\$ 1,25	1	R\$ 1,25
• Hidrocortisona 500mg	R\$ 3,42	1	R\$ 3,42
• Cloridrato de metoclopramida 10mg	R\$ 0,19	1	R\$ 0,19
• Álcool 70% 50 ml - Frasco 500ml		1	R\$ 0,00
• Solução de Cloreto de Sódio 0,9% Sistema Fechado - 100ml	R\$ 1,24	1	R\$ 1,24
• Solução de Glicose a 5% -10 ml e Solução Simples - 250ml	R\$ 1,34	1	R\$ 1,34
• Água para injeção - 10ml	R\$ 0,07	1	R\$ 0,07
• Adrenalina - 1g/1000ml	R\$ 0,27	1	R\$ 0,27

Resultado da avaliação econômica

A Tabela 8 apresenta as estratégias de tratamento para disfagia, bem como os custos unitários e os itens envolvidos em cada tratamento. A primeira estratégia, implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível, apresentou um custo total de R\$6.888,96, enquanto a segunda estratégia, sonda nasoenteral, apresentou um custo total de R\$22.559,26. Para o insucesso clínico, tanto na estratégia de implantação endoscópica, quanto na reintervenção clínica, o custo total com complicações fatais (óbito) foi de R\$16.333,74.

Tabela 8: Custos Unitários, quantidades e memória de cálculo das estimativas dos custos dos estados de saúde da árvore de decisão

Estratégias e Itens	Custo Unitário	Memória Cálculo do Programa	Custo do Programa*
Implantação Endoscópica da Prótese Esofageana Metálica Autoexpansível			R\$ 6.888,96
Prótese de Esôfago	R\$ 4.000,00	Preparo da sala de endoscopia + Realização da Endoscopia + Colocação da Prótese + Kit de Endoscopia** + Reprocessamento do endoscópico + Roupas higienizadas	
Abordagem endoscópica	R\$ 2.688,96		
Sonda Nasoenteral			R\$ 22.564,78
Nutrição enteral	R\$ 12,29	Kit SNE + Assistência na Passagem + Internação	
Sonda p/nutrição enteral em poliuretano	R\$ 11,05	Insere & 50% trocam + 1	
Dieta enteral	R\$ 24,06	Nº.180 dias*** x 4 x Custo Dieta	
Complicações fatais****	R\$ 360,00	Nº32 dias x custo da internação com insucesso clínico ou técnico	R\$ 16.333,74

*Custo do Programa: representa apenas o custo operacional, não inclui custos da folha de pagamento do pessoal funcionários ou depreciação e reposição de equipamentos.

** Kit Endoscopia: inclui insumos, materiais e medicamentos conforme tabela 10.

***Horizonte temporal do estudo embasado no tempo médio das internações registrado no Datasus de 2014 a 2016.

****Tempo médio de sobrevida registrado no Datasus no período de 2015 a 2016.

Para considerar as probabilidades de ocorrência dos eventos descritos na árvore de decisão (Figura 6) foi considerado para o PEMA que a efetividade de controlar a disfagia só atinge 100% nos pacientes que obtêm sucesso clínico, pois há o alcance do aporte nutricional adequada com a dieta habitual e controle da disfagia, sem complicações tardias não fatais.



Assim, a colocação de PEMA com sucesso clínico não apresenta complicações tardias (fatais ou não fatais). Para o suporte nutricional enteral utilizando sonda nasoenteral, a efetividade de controlar a disfagia considerada foi de 50% do efeito, pois embora não controle a disfagia, permite ao paciente um aporte nutricional adequado por dieta enteral pela sonda. Ainda, diante de cada complicação tardia, também se assume que o paciente perde mais 50% do efeito clínico que havia obtido no período anterior, isto porque embora ainda haja aporte nutricional, há recidiva tardia da disfagia. Infelizmente, indiferentemente da estratégia de manejo, todos os pacientes têm um desfecho fatal dentro do ano de análise. Destes 100% que evoluem a óbito, 3,8% apresentam complicações fatais precoces após breve período pós-implantação endoscópica.

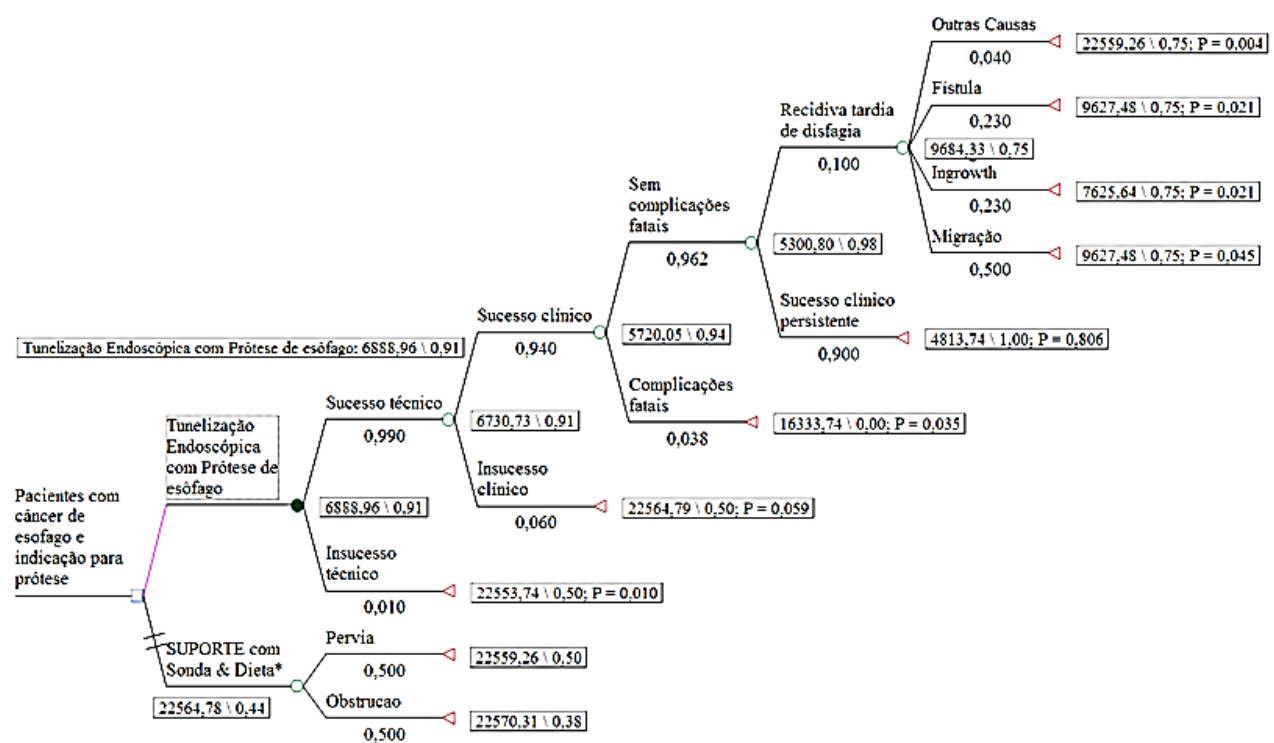


Figura 6: Árvore de decisão simples com valor e efetividade calculado para cada "entroncamento" por chance, rolling back.

O valor total para implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível foi de R\$6.888,96 com taxa de efetividade clínica de 0,91, enquanto que o custo do suporte nutricional com sonda e dieta enteral foi de R\$22.564,78 com efetividade clínica de apenas 0,44. A figura 7 apresenta a análise de custo-efetividade e respectivos efeitos de cada uma das estratégias analisadas.

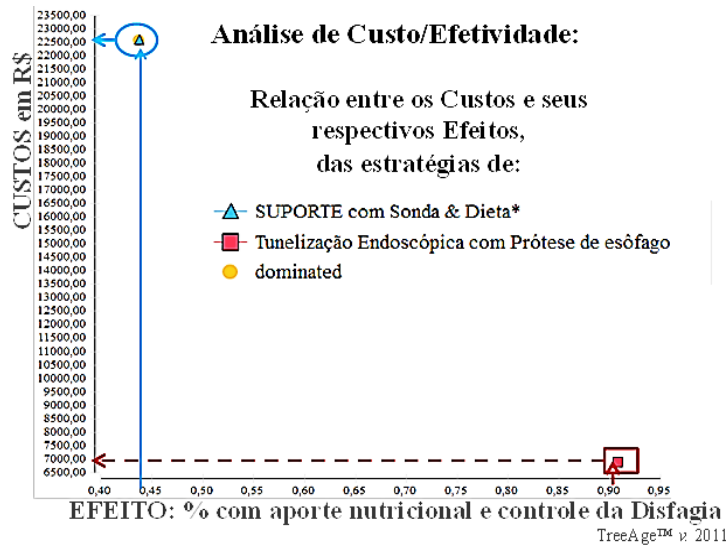


Figura 7: Análise de Custo/Efetividade: Comparação entre os Custos e Efeitos da implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível e do suporte nutricional com sonda nasointestinal e dieta enteral

É possível observar a minimização de custos [R\$ 6.888,96] e ganhos em efeito de 91% de controle da disfagia pela estratégia de implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível, visto que a sonda nasointestinal se torna 47% menos efetiva e R\$ 15.685,82 mais cara quando houver possibilidade de sucesso clínico na passagem desta sonda. Considerando tais resultados, a Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) foi de -R\$ 33.374,08.

De acordo com os resultados desta análise, observa-se uma economia superior a R\$ 30.000,00 para cada paciente que conseguir sucesso clínico na passagem da PEMA, alcançando o aporte nutricional com a dieta habitual, controle da disfagia e sem complicações tardias. A RCEI resultante dessa avaliação se enquadra como um ótimo apoio para a decisão de incorporação solicitada, pois além da PEMA ser menos custosa ainda é mais efetiva do que o suporte com sonda e dieta enteral.

Análise de sensibilidade

Devido as diferentes probabilidades de ocorrência da série de eventos de complicações considerados na análise, análise de sensibilidade foi realizada para testar o impacto destas diferentes probabilidades nos resultados obtidos.

Observou-se que o impacto de descontar completamente o efeito dos pacientes que apresentam complicações, igualando-os com aqueles que não obtêm sucesso e só poderão se alimentar mediante dieta enteral por sonda nasointestinal, apenas diminuiu 2% do efeito da



estratégia de implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível. A cada 1% de diminuição do denominador (diferença de efetividade), há uma diferença de -R\$ 741,65 no numerador (diferença de custo), mantendo o resultado em economias relativamente estáveis.

Ainda com estas premissas e assumindo o pior cenário possível, em que apenas 50% dos pacientes teriam sucesso clínico persistente na colocação da PEMAE, o resultado da análise mostrou-se favorável a técnica de implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível, ou seja, a estratégia de implantação endoscópica continuou sendo mais custo-efetiva do que a estratégia habitual de enfrentamento do SUS, a sonda nasoenteral. (Figuras 8 e 9).

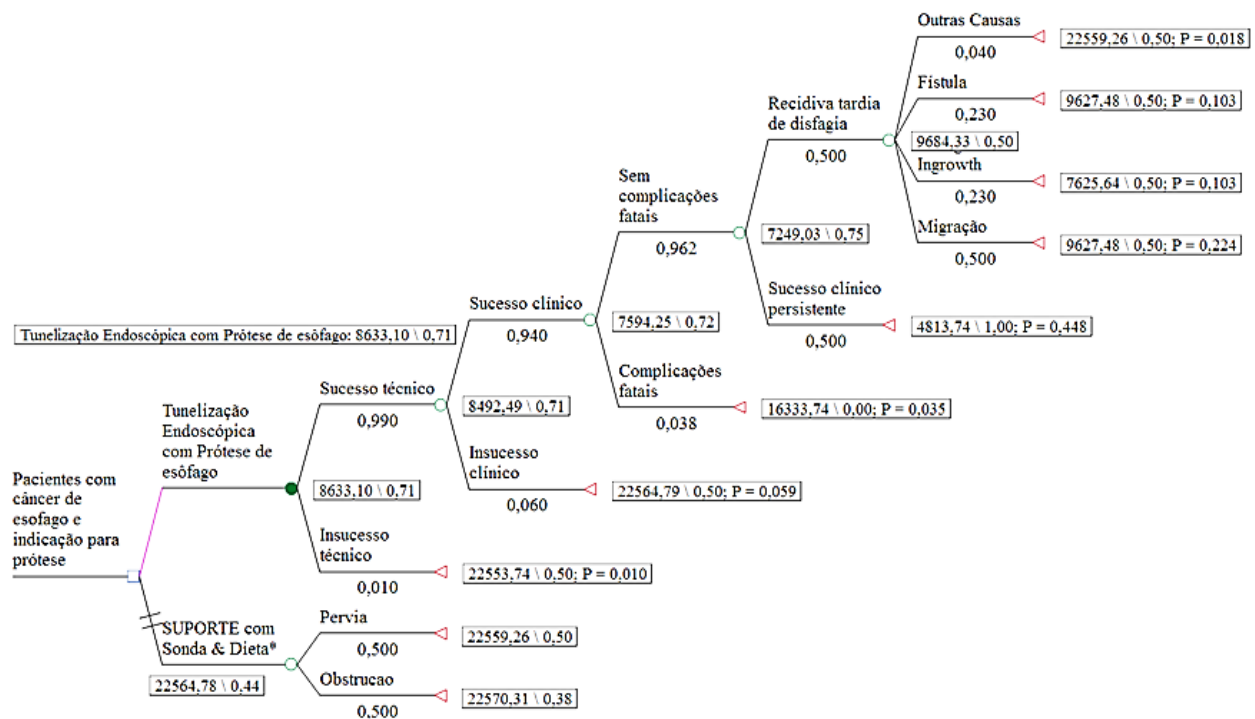
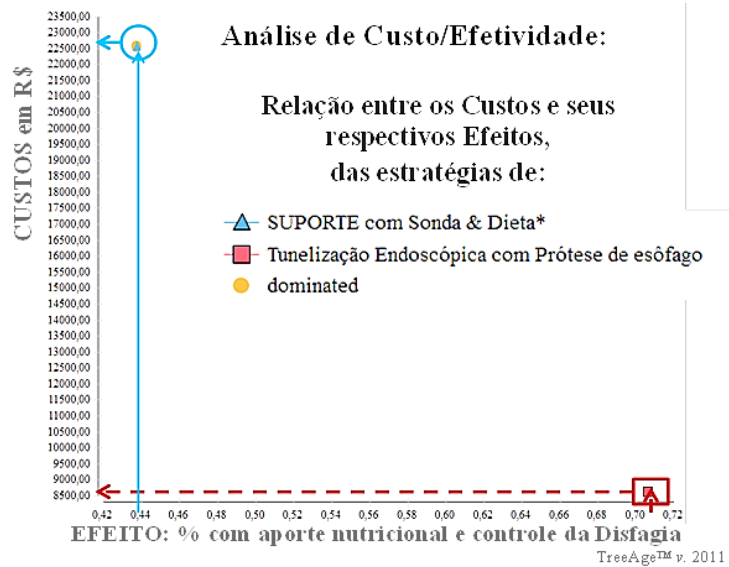


Figura 8: Árvore de decisão com valor calculado por *rolling back* sob premissas de perda completa de efeito para todos pacientes com complicações e apenas 50% dos pacientes com sucesso clínico persistente após implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível



Figura 9: Análise de Custo/Efetividade sob premissas de perda completa de efeito para todos pacientes com complicações e apenas 50% dos pacientes teria sucesso clínico persistente após implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível



Limitações do estudo:

A limitação deste estudo inclui a validação do modelo mediante dados de só uma instituição terciária do estado de São Paulo. Entretanto, esta instituição possui casuística de tamanho considerável que foi observada prospectivamente, podendo representar o saber-fazer nos centros oncológicos brasileiros de nível universitário e está de acordo com as recomendações de *guidelines* nacionais e internacionais.

6- Análise de Impacto Orçamentário

Realizou-se a análise de impacto orçamentário visando três principais objetivos: 1) conhecer o gasto público atual com a dada condição de saúde e sua estratégia de enfrentamento habitual no SUS; 2) determinar a fração de indivíduos elegíveis para a nova tecnologia em saúde; 3) averiguar se as consequências financeiras advindas da proposta de adoção da nova tecnologia em saúde – PEMA – impactariam positiva ou negativamente no gasto público orçamentário com o manejo do câncer avançado de esôfago.

Para estimar a quantidade de indivíduos que desenvolvem anualmente o câncer esofágico no Brasil, utilizaram-se os dados das estimativas de 2016 do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), que projetam cerca de 10.810 novos casos por ano. Ainda, utilizou-se como referência, estudos nacionais para determinar a quantidade de pacientes com câncer esofágico que evoluem anualmente para condição avançada e, portanto,



necessitam de tratamento paliativo para alívio da disfagia, sendo este dado de 75%. Os dados de mortalidade foram extraídos do tempo de sobrevivência médio registrado pelo INCA nos cânceres de esôfago avançado, representando 70%. Os dados de custo foram extraídos da avaliação econômica realizada acima. Portanto, considerando-se estes dados, dos 10.810 casos novos por ano, 75% evoluem para câncer em fase avançada com necessidade de terapêutica paliativa. Destes 75%, 70% evoluem ainda no mesmo ano do diagnóstico à óbito. Considerou-se então que somente 30% dos casos são candidatos ao tratamento paliativo por sonda nasoenteral ou PEMA. (Tabela 9 e Figura 10).

Tabela 9: Estimativa do gasto orçamentário por ano, em um período de 5 anos, de pacientes com câncer esofágico em fase avançada que se beneficiariam do uso de Prótese Metálica Autoexpansível ou da Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.

Período (meses)	Total de CA esôfago avançado por ano	Total de óbitos por ano	Total de pacientes tratados por ano	Custo por ano meses	
				Implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível	Suporte com Sonda nasoenteral
12	8108	5676	2432	16.756.706,30	54.886.570,87
24	10540	7378	3162	21.783.718,20	71.352.542,13
36	11270	7889	3381	23.291.821,76	76.292.333,51
48	11489	8042	3447	23.744.252,83	77.774.270,93
60	11555	8088	3466	23.879.982,15	78.218.852,15

A figura 10 demonstra uma projeção de linearidade no gasto orçamentário público com o uso de PEMA e de sonda nasoenteral, evidenciando uma tendência de que o gasto público orçamentário total anual com cada terapêutica propende à similaridade de um ano para o outro.

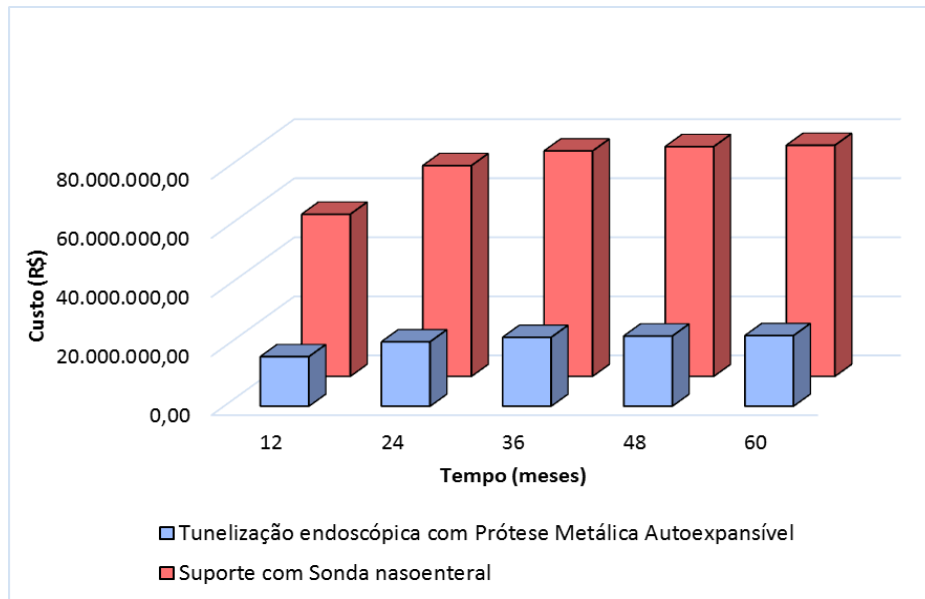


Figura 10: Comparação da projeção do gasto público orçamentário por ano, em um período de 5 anos, da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.

O gasto orçamentário total em cinco anos calculado foi de R\$ 109.456.481,25 e R\$ 358.218.852,15 para a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível e suporte nutricional com passagem de sonda nasoenteral, respectivamente. (Figura 11).

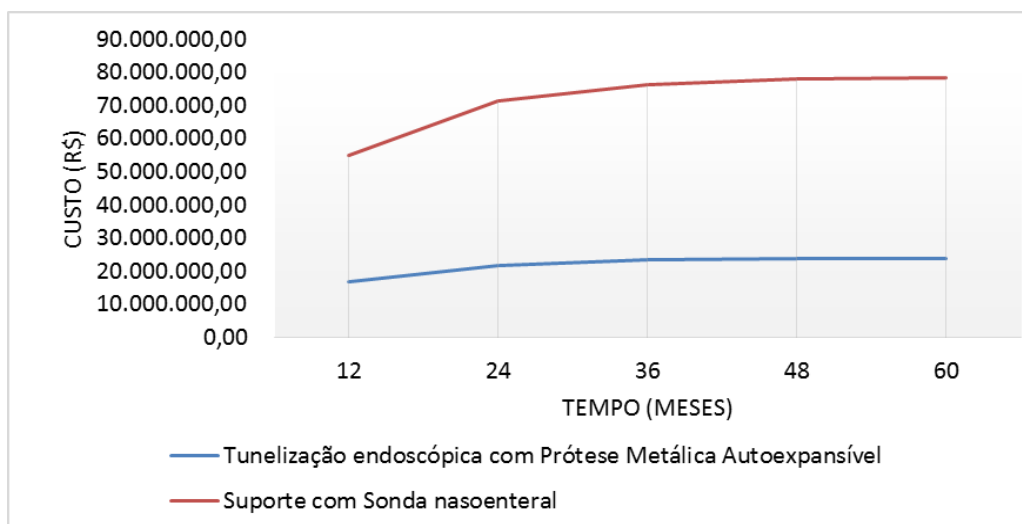


Figura 11: Projeção linear do gasto público orçamentário em 5 anos da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral, Brasil, 2017.

A diferença entre o gasto orçamentário da tecnologia atual – passagem da sonda nasoenteral – e a tecnologia em demanda proposta – implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível – correspondeu a R\$249.068.088,34, favorecendo a proposta de incorporação da tecnologia em demanda. (Figura 12)

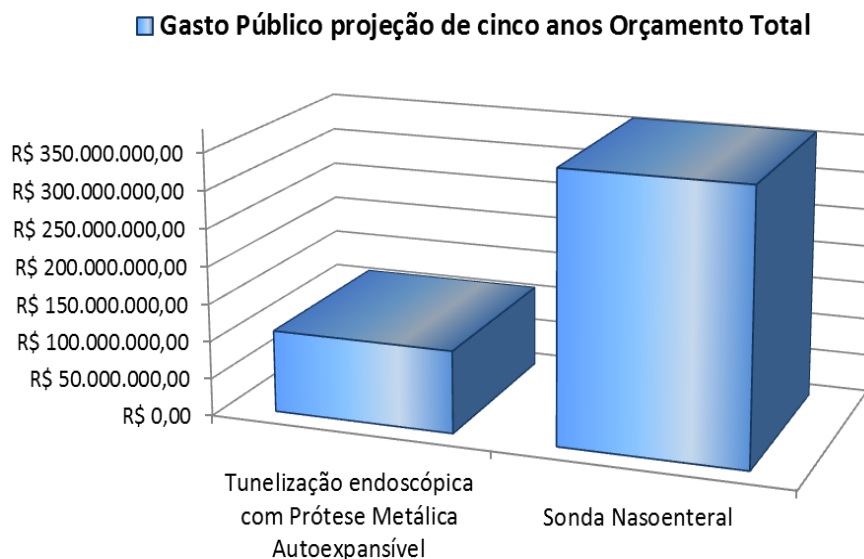


Figura 12: Comparação do Gasto Público Orçamentário Total da Prótese Metálica Autoexpansível com a Sonda Nasoenteral em uma projeção de cinco anos, Brasil, 2017.

Limitações do estudo:

A limitação deste estudo inclui a validação do modelo mediante dados de só uma instituição terciária do estado de São Paulo. Entretanto, esta instituição possui casuística de tamanho considerável que foi observada prospectivamente, podendo representar o saber-fazer nos centros oncológicos brasileiros de nível universitário e está de acordo com as recomendações de *guidelines* nacionais e internacionais.

7- RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Existem recomendações fortemente favoráveis e incorporações desse procedimento na Europa, como documentados pela *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE⁷⁶) em 2016, na Austrália, *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical – ASERNIP’S* desde 2006, no Canadá⁷⁷ desde 2003⁷⁸ e, em 2008, pela *Canadian Cancer Society*⁷⁹, bem como nos Estados Unidos *guidelines*⁸⁰ foram desenvolvidas pelo *Practice Parameters Committee* sob os auspícios do *American College of Gastroenterology*⁸¹ e aprovadas pelo seu *Board of Trustees* em dezembro de 2008.

Além disto, atualmente nos Estados Unidos, o *National Cancer Institute* dos *National Institutes of Health, NIH*, está fomentando desde 2013 o desenvolvimento de uma PMAE



radioativa em uma companhia de Richland⁸²/WA. Ainda nos Estados Unidos, o *NIH* também está fomentando um estudo⁸³ na Universidade da Flórida para desenvolver um *stent* esofágico biodegradável visando aprimorar este procedimento e entregar antineoplásicos localmente, bem como evitar crescimento tumoral ou outras complicações.

Assim, destaca-se que, há décadas a prática de implante de próteses metálicas é recomendada e subsidiada em *guidelines* internacionais, relatórios de agências de ATS, sociedades médicas e experiências Brasileiras, bem como esta tecnologia vem sendo aprimorada indicando o reconhecimento de sua importância para paliar casos com esôfagos obstruídos.

8- CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança da estratégia de implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível para paliar a doença obstrutiva em fases avançadas do câncer esofágico sugerem que:

- 1) Existem evidências de alta qualidade que favorecem o implante de PEMAE (*Stents* metálicos auto-expansíveis cobertos-SEMSs) parcial ou totalmente recoberta para tratamento paliativo da disfagia maligna em comparação com terapia de laser, terapia fotodinâmica e cirurgia de bypass esofágica (Forte recomendação).
- 2) Para os doentes com maior expectativa de vida, quando acessível, a recomendação internacional favorece a braquiterapia como uma alternativa válida além de PEMAEs em pacientes com câncer de esôfago e com disfagia maligna. Braquiterapia pode proporcionar uma vantagem de sobrevivência e possivelmente uma melhor qualidade de vida comparada ao posicionamento de PEMAE isolada. (Recomendação forte, evidência de alta qualidade).
- 3) Existem evidências de baixa qualidade que não recomendam a utilização de radioterapia externa combinada com o tratamento mediante PEMAE, assim como a PEMAE também não é recomendado como uma ponte para a cirurgia, ou antes, da quimiorradioterapia pré-operatória. Nestes casos PEMAE está associada a uma alta incidência de eventos adversos e alternativas satisfatórias como a colocação de um tubo de alimentação estão disponíveis. (Recomendação Forte).

Tendo em vista estes resultados e a avaliação econômica realizada, constata-se que a implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível é mais custo-efetivo do que a passagem da sonda nasoenteral, mostrando-se como um procedimento substituto e



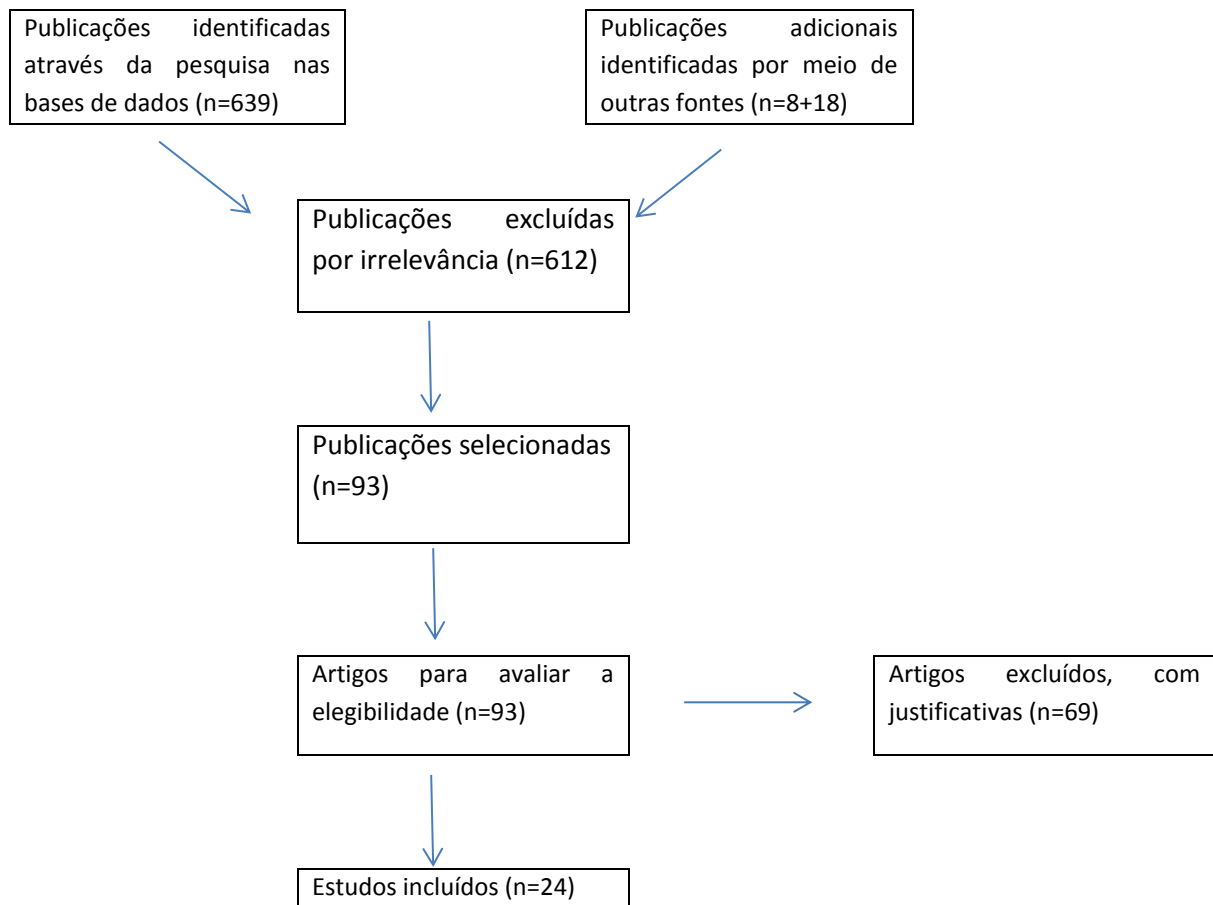
menos custoso, aspectos que o tornam favorável à incorporação no SUS para beneficiar pacientes com câncer de esôfago avançado em todo território nacional.

9- RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 61ª reunião ordinária, no dia 09 de novembro de 2017, indicaram que a matéria fosse submetida à consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação no SUS do procedimento de implantação endoscópica da prótese esofageana metálica autoexpansível. Considerou-se que o procedimento é substituto ao existente no SUS, apresenta uma técnica segura, é mais eficaz no controle e reicidiva da disfagia, com elevado perfil de segurança e com menor custo.



ANEXO A. Fluxograma da seleção dos estudos.





10- REFERÊNCIAS

- ¹ Malafaia, Osvaldo. - Experiencia de 15 anos com o tratamento paliativo do cancer do esofago atraves da tunelizacao esofagica / 15 years experience whit the palliative treatment of oesophageal cancer by esophageal intubations. Rev. Col. Bras. Cir; 13(5):211-5, set.-out. 1986.
- ² Moura, Eduard Guimaraes Hourneaux; Sakai, Paulo; Ceconello, Ivan; Guerra, Paulo Celso; Cenatti, Alexandre; Mucenic, Marcos; Maluf Filho, Fauze; Ishioka, Shinichi. - Tratamento paliativo do cancer avncado do esofago: estudo comparativo: endoprotese metalica auto-expansivel e tubo gastrico isoperistaltico / Palliative treatment of advanced esophageal cancer. Comparative study: auto-expandable metal endoprosthesis and isoperistaltic gastric tube. GED gastroenterol. endosc. dig; 19(6):215-224, nov.-dez. 2000.
- ³ Thuler, Fernanda Prata; Ferrari, Angelo Paulo; Forones, Nora Manoukian. - Neoplasia avancada de esofago: diagnostico ainda muito tardio - Advanced esophageal cancer: still a delayed diagnosis / Advanced esophageal cancer: still a delayed diagnosis. Arq. gastroenterol; 43(3):206-211, jul.-set. 2006.
- ⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer - INCA. Rio de Janeiro; 2017. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/esofago> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁵ National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. National Institutes of Health. Bethesda, MD, USA. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁶ United Kingdom. Cancer Research UK statistics. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/survival#heading-Three>. [acesso em 2017 fev 24].
- ⁷ De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCare-5 - a population-based study. Lancet Oncol 2014;15:23-34.
- ⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do Ministério da Saúde - DATASUS, 2017. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁹ Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, Goggin PM, Kimble J, Shepherd HA. Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant oesophageal stenosis: a randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z-stents with plastic Atkinson tubes. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1998;10:653-657.
- ¹⁰ Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, Pan X, Yang S. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD005048. PMID: 25354795 DOI: 10.1002/14651858.CD005048.pub4. Disponível em: URL:: <http://www.cochranelibrary.com>
- ¹¹ Kawasaki R, Sano A, Matsumoto S. Long-term Outcomes and Complications of Metallic Stents for Malignant Esophageal Stenoses. Kobe J. Med. Sci., 2003;49(6):133-142.
- ¹² Jaggannath, S, Canto, MI. Endoscopic therapy for advanced esophageal cancer. In: Faigel, DO, Kochman, ML. Endoscopic oncology: gastrointestinal endoscopy and cancer management. Totowa, N.J.: Humana Press, 2006.
- ¹³ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS Nº 1.439, de 16 de dezembro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br> [acesso em 2017 fev 24].
- ¹⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Consultas públicas. Carcinoma de esôfago. In: Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. p 281-292. Disponível em: <http://conitec.gov.br> [acesso em 2017 fev 24].
- ¹⁵ Zieren HU, Muller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Muller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. World J Surg. 1995;19(3):444-9.
- ¹⁶ Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. Surgery. 1993;113(2):138-47.
- ¹⁷ Ténrière P, Hay J, Fingerhut A, Fagniez P. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet. 1991. p. 123-30.
- ¹⁸ Ferrari, Angelo Paulo; Libera Junior, Ermelindo Della; Morais, Madelon; Siqueira, Eduardo Sampaio; Macedo, Erika P; Henrietz, Silvia U; Geisthovel, Nikolaus. - Protese metalica auto-expansivel brasileira no tratamento paliativo do



- tumor de esofago: relato do primeiro caso / Brazilian expandable metal stent in palliative treatment of esophagus tumor: report of the first case. *GED gastroenterol. endosc. dig*; 16(1):31-4, jan.-fev. 1997.
- ¹⁹ Inacio, Rosania Maria; Carvalho, Roberto Luiz teixeira de; Mansur, Gilberto Reynaldo; Braga, Domingos Sergio. - Protese auto-expansivel de esofago: uma experiencia inicial / Self-expanding esophagus prosthesis: an initial experiment. *GED gastroenterol. endosc. dig*; 18(3):91-96, maio-jun. 1999.
- ²⁰ Hourneaux G, Moura E, Sakai P, C ecconello I, Ishioka S. Palliative treatment of advanced esophageal cancer. Comparative study: auto-expandable metal stent and isoperistaltic esophagogastric bypass. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana [Spanish]* 2001;31:13-22.
- ²¹ Andreoli, J. C; Meduri, B; Liguory, C. - Intubacao esofagiana nos tumores do esofago e cardia. / Esophageal intubation in tumors of the esophagus and cardia. *GED gastroenterol. endosc. dig*; 1(2):73-6, 1982.
- ²² Andreolli, Joao Carlos; Sakai, Paulo; Ishioka, Shinichi; Pinotti, Henrique Walter. - Perspectivas da aplicacao endoscopica da protese como tratamento paliativo do cancer do esofago e da cardia / Perspectives of endoscopic application of prosthesis in the palliative treatment of esophageal and cardia cancer. *Rev. bras. cir*; 73(5):271-4, out. 1983.
- ²³ Fontes, Paulo Roberto Ott; Moreira, Luciano Bastos; Chaves, Angelo Giugliani; Varella, Miguel Angelo Spinelli; Pereira Lima, Luiz. - O emprego de proteses como tratamento paliativo das neoplasias malignas do esofago / The use of prothesis as palliative treatment of malignant esophageal neoplasms. *Rev. AMRIGS*; 31(1):17-21, jan.-mar. 1987.
- ²⁴ Brasil. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Portal de Compras do Governo Federal. Compras Governamentais. Disponível em: http://www.comprasnet.gov.br/ConsultaLicitacoes/download/download_editais_detalhe.asp
- ²⁵ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: URL:: <http://www.handbook.cochrane.org>.
- ²⁶ De Palma GD, Matteo E, Romano G, Fimmano A, Rondinone G, C atanzano C . Plastic prosthesis versus expandable metal *stents* for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma; a controlled prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996;43:478-82.
- ²⁷ Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1302-7.
- ²⁸ O'Donnell C A, Fullarton GM, Watt E, Lennon K, Murray GD, Moss JG. Randomized clinical trial comparing self-expanding metallic *stents* with plastic endoprosthesis in the palliation of oesophageal cancer. *British Journal of Surgery* 2002;89:985-92.
- ²⁹ Reed C E, Marsh WH, Carlson LS, Seymore C H, Kratz JM. Prospective randomized trial of palliative treatment of unresectable cancer of the esophagus. *Annals of Thoracic Surgery* 1991;51:552-5.
- ³⁰ Sanyika C , C orr P, Haffejee A. Palliative treatment of oesophageal carcinoma-efficacy of plastic versus self-expandable *stents* . *South African Medical Journal* 1999;89:640-3.
- ³¹ Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A pragmatic randomised controlled trial of the cost-effectiveness of palliative therapies for patients with inoperable oesophageal cancer. 2005 Feb;9(5):iii,1-121. PubMed PMID: 15717937.
- ³² Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1674-85. doi: 10.1038/ajg.2009.155. Epub 2009 May 12. PubMed PMID: 19436289.
- ³³ Siersema PD, Hop WC , Dees J, Tilanus HW, Blackenstein M. Coated self-expanding metal *stents* versus latex prosthesis for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998;47:113-20.
- ³⁴ Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997;202:344-8.
- ³⁵ Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC , Ghosh S, Penman ID, Palmer KR. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal *stents* in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:549-57.
- ³⁶ Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 2005;18:131-9.



- ³⁷ Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, Tilanus HW, Stolpers LJA, Bartelsman JWM. Single dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-504. (a)
- ³⁸ Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Steyerberg EW, Siersema PD. A prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *European Journal of Cancer* 2004;40:1862-71. (b)
- ³⁹ Vakil N, Morris AI, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N. A prospective randomized controlled trial of covered expandable metal *stents* in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *American Journal of Gastroenterology* 2001 Jun;96(6):1791-6. PubMed PMID: 11419831.
- ⁴⁰ Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003;52:922-6.
- ⁴¹ Siersema PD, Hop WC, Blackenstein M, Tilburg AJ, Bac DJ, Homs MY. A comparison of 3 types of covered metal *stents* for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;54:145-53.
- ⁴² Shim C S, Jung IS, Cheon YK, Ryu C B, Hong SJ, Kim JO. Management of malignant stricture of the esophagogastric junction with a newly designed self-expanding metal stent with an antireflux mechanism. *Endoscopy* 2005;37:335-9.
- ⁴³ Homs MYV, Wahab PJ, Kuipers EJ, Steyerberg ES, Grool TA, Haringsma J. Esophageal *stents* with antireflux valve for tumours of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004;60:695-702.(c)
- ⁴⁴ Power 2007 {published and unpublished data} Power C, Byrne PJ, Lim K, Ravi N, Moore J, Fitzgerald T, et al. Superiority of anti-reflux stent compared with conventional *stents* in the palliative management of patients with cancer of the lower esophagus and esophago-gastric junction results of a randomized clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 2007;20(6):466-70. PubMed PMID: 17958720.
- ⁴⁵ Sabharwal 2008 {published and unpublished data} Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, et al. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent proton pump inhibitor: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008;23(5):723-8.
- ⁴⁶ Wenger U, Johnsson E, Arnelo U, Lundell L, Lagergren J. An antireflux stent versus conventional *stents* for palliation of distal esophageal or cardia cancer: a randomized clinical study. *Surgical Endoscopy* 2006;20:1675-80.
- ⁴⁷ Wenger 2010 {published and unpublished data} Blomberg J, Wenger U, Lagergren J, Arnelo U, Agustsson T, Johnsson E, et al. Antireflux stent versus conventional stent in the palliation of distal esophageal cancer. A randomized, multicenter clinical trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2010;45(2):208-16. PubMed PMID: 19968614.
- ⁴⁸ Guo 2008 {published and unpublished data} Guo JH, Teng GJ, Zhu GY, He SC, Fang W, Deng G, et al. Self expandable esophageal stent loaded with 125I seeds: Initial experience in patients with advanced esophageal cancer. *Radiology* 2008;247(2):574-81. PubMed PMID: 18349316.
- ⁴⁹ Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal *stents* for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2008 Feb;103(2):304-12. PubMed PMID: 17900325.
- ⁵⁰ Kim 2009 {published and unpublished data} Kim ES, Jeon SW, Park SY, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Comparison of double-layered and covered Niti-S *stents* for palliation of malignant dysphagia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24(1):114-9. PubMed PMID: 19054264
- ⁵¹ Dai 2013 {published data only} Dai Z, Zhou D, Hu J, Zhang L, Lin Y, Zhang J, et al. Clinical application of iodine eluting stent in patients with advanced esophageal cancer. *Oncology Letters* 2013;6 (3):713-8. PubMed PMID: 24137396.
- ⁵² Mannell A, Becker PJ, Melissas J, Diamantes T. Intubation v dilatation plus bleomycin in the treatment of advanced oesophageal cancer. The results of a prospective randomized trial. *South African Journal of Surgery* 1986;24:15-9.
- ⁵³ Canto MI, Smith C, McClelland L, Kantsevov S, Heath E, Zahurak M. Randomized trial of PDT vs stent for palliation of malignant dysphagia: cost effectiveness and quality of life. 2002;5;100[AB600]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001651070270271X>.



- ⁵⁴ Fu JH, Rong TH, Li XD, Yu H, Ma GW, Min HQ. Treatment of unresectable esophageal carcinoma by stenting with or without radiochemotherapy. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]* 2004;26:109-11.
- ⁵⁵ Javed 2012 {published and unpublished data} Javed A, Pal S, Dash NR, Ahuja V, Mohanti BK, Vishnubhatla S, et al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2012;43 (1):63-9. [PUBMED: 20835926]
- ⁵⁶ Konigsrainer A, Reidmann B, Vries A, Ofner D, Spechtenhauser B, Aigner F. Expandable metal *stents* versus laser combined with radiotherapy for palliation of unresectable esophageal cancer: a prospective randomized trial. *Hepato-Gastroenterology* 2000;47:724-7.
- ⁵⁷ Turrisi AT, Hawes RH, Palesch Y, Redmond C, Williams T, Reed C. The SORTIE Trial: palliation with stent (s) or radiation therapy (RT) 20 Gy in 5 fractions intervention for esophageal cancer dysphagia: a multicenter trial for T-4, M with or without squamous or adenocarcinoma of the esophagus. A randomized trial relief from dysphagia and quality of life (QOL) analysis. 2002;2(Suppl.):132[Abstract223]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03284-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03284-4).
- ⁵⁸ Coron E, David G, Leclaire S, Jacques J, Le Sidaner A, Barrioz T, Coumaros D, Volteau C, Vedrenne B, Bichard P, Boustière C, Toucheffeu Y, Brégeon J, Prat F, Le Rhun M. Antireflux versus conventional self-expanding metallic *Stents* (SEMS) for distal esophageal cancer: results of a multicenter randomized trial. *Endoscopy International Open* 2016;04:E730–E736. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106960>.
- ⁵⁹ Alderson D, Wright PD. Laser recanalization versus endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia. *British Journal of Surgery* 1990;77(10):1151–3. [PUBMED: 1699631]
- ⁶⁰ Anghorn IB, Hafejee AA. Pulsion intubation v. retrosternal gastric bypass for palliation of unresectable carcinoma of the upper thoracic oesophagus. *British Journal of Surgery* 1983; 70(6):335–8. [PUBMED: 6190530]
- ⁶¹ Angelini G, Pasini AF, Ederle A, Castanini A, Talamini G, Bulighin G. Nd:YAG laser versus polidocanol injection for palliation of esophageal malignancy: a prospective, randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991;37(6): 607–10. [PUBMED: 1721881]
- ⁶² Barr H, Krasner N, Raouf A, Walker RJ. Prospective randomised trial of laser therapy only and laser therapy followed by endoscopic intubation for the palliation of malignant dysphagia. *Gut* 1990;31(3):252–8. [PUBMED: 1691125]
- ⁶³ Carrazzone A, Bonavina L, Segalin A, Ceriani C, Peracchia A. Endoscopic palliation of oesophageal cancer: results of a prospective comparison of ND:YAG laser and ethanol injection. *European Journal of Surgery* 1999;165(4):351–6. [PUBMED: 10365837]
- ⁶⁴ Carter R, Smith JS, Anderson JR. Laser recanalization versus endoscopic intubation in the palliation of malignant dysphagia: a randomized prospective study. *British Journal of Surgery* 1992;79(11):1167–70. [PUBMED: 1281732]
- ⁶⁵ Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS Jr, Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd: YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995;42(6): 507–12. [PUBMED: 8674919]
- ⁶⁶ Fuchs KH, Freys SM, Schaube H, Eckstein AK, Selch A, Hamelmann H. Randomized comparison of endoscopic palliation of malignant esophageal stenoses. *Surgical Endoscopy* 1991;5(2):63–7. [PUBMED: 1719650]
- ⁶⁷ Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with ND: YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995;109(1):63–72. [PUBMED: 7541003]
- ⁶⁸ Ries G, Topfer M, Hagenmuller F, Sander C, Sander R. Palliative treatment of malignant disease of the esophagus and cardia; laser therapy versus laser plus high dose rate iridium 192 afterloading therapy. A prospective randomized study [Palliativbehandlung maligner Stenosen des Oesophagus und der Kardia: Lasertherapie versus Laser + High-dose-rate-Iridium-192-Afterloading-Therapie. Eine prospektive und randomisierte Studie]. *Strahlentherapie und Onkologie* 1989;165(8):584–6. [PUBMED: 2475915]
- ⁶⁹ Sander R, Hagenmueller F, Sander C, Riess G, Classen M. Laser versus laser plus afterloading with iridium-192 in the palliative treatment of malignant stenosis of the esophagus: a prospective, randomized and controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991;37(4):433–40. [PUBMED: 1717341]
- ⁷⁰ Sargeant IR, Tobias JS, Blackman G, Thorpe S, Glover JR, Bown SG. Radiotherapy enhances laser palliation of malignant dysphagia: a randomised study. *Gut* 1997;40(3): 362–9. [PUBMED: 9135526]



- ⁷¹ Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, Solano H, Tobias HS, Lovat LB, et al. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002;50 (2):224–7. [PUBMED: 11788564]
- ⁷² Sur RK, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, et al. Randomized prospective study comparing high-doserate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy* 2004;3(4): 191–5. [PUBMED: 15607150]
- ⁷³ Tan CC, Freeman JG, Holmes GK, Benghiat A. Laser therapy combine with brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Singapore Medical Journal* 1998;39 (5):202–7. [PUBMED: 9713225]
- ⁷⁴ Low DE, Pagliero KM. Prospective randomized clinical trial comparing brachytherapy and laser photoablation for palliation of esophageal cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992;104(1):173–8. [PUBMED: 1377311]
- ⁷⁵ Governo do Estado de São Paulo. Pregão Eletrônico do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www.pregao.sp.gov.br/>
- ⁷⁶ Spaander MCW, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, Garcia-Pagán J-C, Dumonceau J-M, Conio M, de Ceglie A, Skowronek J, Nordmark M, Seufferlein T, Van Gossum A, Hassan C, Repici A, Bruno MJ. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; :939-948. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-114210> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁷⁷ Baerlocher MO, Asch MR, Dixon P, Kortan P, Myers A, Law C. Interdisciplinary Canadian Guidelines on the Use of Metal Stents in the Gastrointestinal Tract for Oncological Indications. *CARJ* 2008;59(3), June:107-122.
- ⁷⁸ McGill University Health Centre (MUHC). Technology Assessment Unit (TAU). Costa V, Brophy J, TAU committee : Arnoldo J, Barkun J, Bonnici A, Hanley J, Johnston J, Kaplow M, Pেকেles G, Ritchie G, Salevsky F, Stoopler G and McGregor M. And consultant members: Szego P, Parent J, Penrod J. The Use of Self-Expanding Metallic Stents in the Palliation of Dysphagia in Patients with Malignant Esophageal Strictures. MUHC -Technology Assessment Unit. Report Number 12. Jan. 2003. 39 p. Disponível em: <HTTP://www.mcgill.ca/tau/> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁷⁹ Canadian Cancer Society. Treatments for esophageal cancer Disponível em: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/esophageal/treatment> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁸⁰ Sharma P, Kozarek R, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Role of Esophageal Stents in Benign and Malignant Disease. Disponível em: <https://gi.org/guideline/role-of-esophageal-stents-in-benign-and-malignant-disease/> [acesso em 2017 fev 24].
- ⁸¹ Sharma P, Kozarek R, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Esophageal Stents in Benign and Malignant Disease. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY* 2010;105 FEBRUARY 258-273. Disponível em: www.amjgastro.com [acesso em 2017 fev 24].
- ⁸² U.S. Department of Health & Human Services. RePORTER NIH. Project Number: 1R43CA171687-01A1 Contact PI / Project Leader: PENG, YONGREN BENJAMIN. RADIOACTIVE STENTS FOR BRACHYTHERAPY OF ESOPHAGEAL CANCERS Awardee Organization: XL SCI-TECH, INC. City: RICHLAND Country: UNITED STATES (US). Project Information - NIH RePORTER - NIH Research Portfolio Online. Disponível em: https://projectreporter.nih.gov/project_info_details.cfm?aid=8524567&... [acesso em 2017 fev 24].
- ⁸³ Universidade da Flórida. FAU Receives NIH Grant to Develop Esophageal Cancer Stent : Florida Atlantic University. Disponível em: <http://www.fau.edu/newsdesk/articles/esophageal-stent.php> [acesso em 2017 fev 24].