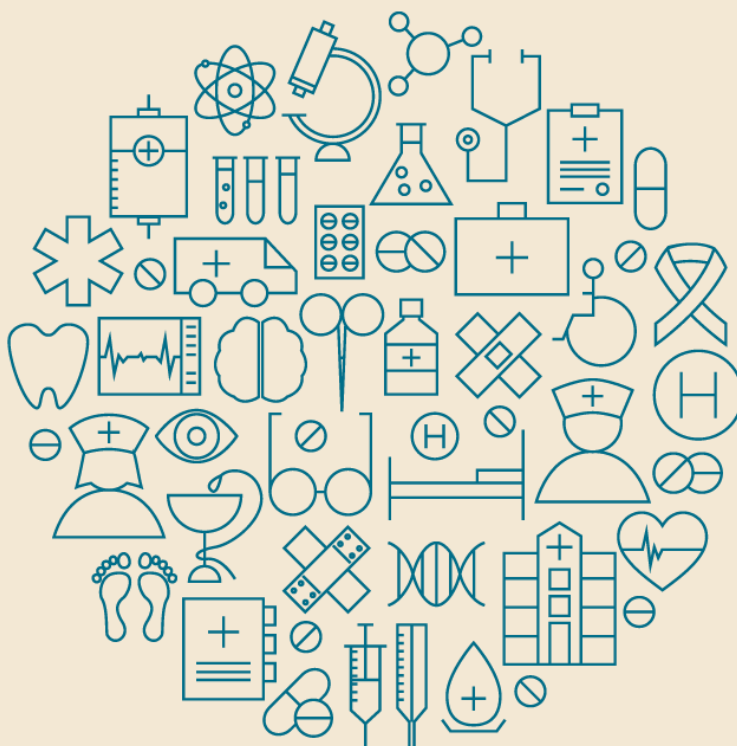


## PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

## Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Pillcam™ - Enteroscopia do intestino delgado por cápsula  
endoscópica em pacientes com sangramento gastrointestinal  
obscuro



## Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**  
**Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos**  
**Gerência Geral de Regulação Assistencial Gerência de**  
**Assistência à Saúde**

Pillcam<sup>TM</sup> - Enteroscopia do intestino delgado por cápsula  
endoscópica em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro

Elaborado por: Hospital de Clinicas de Porto Alegre - HCPA

São Paulo, SP

Dezembro 2019

## SUMÁRIO

<i>SUMÁRIO</i> .....	2
<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i> .....	4
<i>LISTA DE FIGURAS</i> .....	5
<i>LISTA DE TABELAS</i> .....	6
1. <i>APRESENTAÇÃO</i> .....	7
2. <i>RESUMO EXECUTIVO</i> .....	8
3. <i>CONDIÇÃO CLÍNICA</i> .....	10
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	10
3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO .....	12
4. <i>PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)</i> .....	17
5. <i>POPULAÇÃO</i> .....	18
6. <i>TECNOLOGIA</i> .....	18
7. <i>TECNOLOGIAS COMPARADORAS</i> .....	20
8. <i>DESFECHOS</i> .....	22
9. <i>METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS</i> .....	22
9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS .....	22
9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS .....	23
8.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS.....	25
10. <i>RESULTADOS</i> .....	25
10.1. RESULTADOS DA BUSCA .....	25
10.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	28
10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	28
10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO .....	30
CE versus enteroscopia por duplo balão.....	30
CE versus enteroscopia por PUSH .....	31
11. <i>SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO</i> .....	31
12. <i>ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA</i> .....	32
12.1- Resumo da avaliação econômica .....	32

12.2- Análise crítica da avaliação econômica .....	36
13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	38
14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO .....	40
15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES .....	41
16. REFERÊNCIAS .....	42
17. ANEXO - CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	47

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIO - Análise de impacto orçamentário

CE - cápsula endoscópica.

GI - gastrointestinal

HID - Hemorragia do intestino delgado

PTC - Parecer técnico científico

EGD – esofagogastroduodenoscopia

NICE -National Institute for Health and Care Excellence

CADT - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

FDA - Food and Drug Administration

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo para suspeita de sangramento do intestino delgado .....	15
Figura 2 Cápsula endoscópica PiLLCAM® .....	18
Figura 3: Fluxograma da seleção das evidências .....	24
Figura 4: Diagrama de tornado da cápsula endoscópica vs. enteroscopia com duplo balão, apresentado pelo proponente.....	35
Figura 5: Diagrama de tornado da cápsula endoscópica vs. enteroscopia por “PUSH” , apresentado pelo proponente.....	36
Figura 6: Resultados da ATS - Ontário .....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Causas de sangramento do intestino delgado.....	11
Tabela 2: Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO) .....	17
Tabela 3: Características das técnicas de enteroscopia para visualização do intestino delgado .....	21
Tabela 4: Estratégia de busca e resultados para estudos primários.....	22
Tabela 5: Estratégia de busca e resultados para revisões sistemáticas/ metanálises .....	23
Tabela 6: Estudos de Revisão sistemática inclusos no PTC .....	26
Tabela 7: ensaios clínicos randomizados inclusos no PTC .....	27
Tabela 8: . Avaliação da qualidade de evidência dos artigos desta revisão sistemática .....	29
Tabela 9: Avaliação Amstar das revisões sistemáticas inclusas nesse PTC.....	29
Tabela 10: Avaliação grade dos ensaios clínicos inclusos nesse PTC.....	30
Tabela 11: Resultados de custo-efetividade de cápsula endoscópica PILLCAM® vs. Tratamento padrão (enteroscopia por duplo balão e Enteroscopia por “PUSH”) apresentada.....	34
Tabela 12: Resultados do cálculo do RCEI realizados nessa análise.....	35
Tabela 13: Impacto orçamentário total recalculado .....	39
Tabela 14: Impacto incremental total recalculado .....	39

## **1. APRESENTAÇÃO**

Esse PTC se refere à proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Pillcam™ - Enteroscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro, com negativa de diagnóstico através de endoscopia alta e colonoscopia, visando avaliar sua incorporação no Rol.



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Pillcam™ - Enteroscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica.

**Indicação:** Sangramento gastrointestinal de origem obscura, com negativa de diagnóstico através de endoscopia alta e colonoscopia

**Introdução:** A hemorragia obscura do intestino delgado (HID) é caracterizada pelo sangramento persistente ou recidivante não esclarecido após a avaliação endoscópica convencional das porções alta e baixa do trato digestório. Corresponde a cerca de 7% do total de pacientes com sangramento gastrointestinal

### **Pergunta:**

P – população: pacientes com sangramento gastrointestinal de origem obscura, com negativa de diagnóstico através de endoscopia alta e colonoscopia.

I - intervenção: Enteroscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica.

C – controle: enteroscopia com balão.

O – *outcome*: taxa de diagnóstico do sangramento.

**Evidências científicas:** As seguintes bases científicas foram investigadas: PubMed, Embase, Scopus, LiLaCS e Cochrane. A busca de evidências utilizou palavras-chaves agrupadas nas seguintes sintaxes: "Gastrointestinal Hemorrhage" AND "Capsule Endoscopy" AND "humans". A análise da qualidade das evidências foi feita de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Parecer Técnico- Científico do Ministério da Saúde.

Os estudos clínicos que representam a melhor evidência disponível foram selecionados, e indicam em sua maioria uma maior rendimento diagnóstica da CE em relação aos métodos comparados (enteroscopia por “push” ou duplo balão). As revisões sistemáticas mostraram que a CE apresentou rendimento diagnóstico de 63% versus 45% da enteroscopia com duplo balão e 28% para enteroscopia por push (21, 30).

**Avaliação econômica:** Na avaliação econômica, foi utilizado um caso-base genérico representativo da saúde suplementar como um todo. Foi realizada uma avaliação de custo efetividade e realizada uma árvore de decisão. Foram utilizados dados secundários de efetividade de duas revisões sistemáticas, porém, a análise de sensibilidade não considerou

a variabilidade de dados dos estudos. O valor de RCEI apresentado foi recalculado e resultou em R\$7.854,35 por ponto de incremento percentual no rendimento diagnóstico.

**Avaliação de impacto orçamentário (AIO):** Foi utilizado pelo proponente um cenário representativo da saúde suplementar como um todo. Foi elaborado um novo cálculo de AIO já que o apresentado pelo proponente não descrevia os custos anuais para a saúde suplementar nos diferentes anos. O AIO no cenário referência em 1 ano é de R\$16,294,078.82 em 2021 e de R\$ 16,775,252.47 em 2025. No cenário da CE como primeira opção, os valores são R\$ 15,886,635.44 e R\$ 14,677,875.38 respectivamente. O impacto incremental é de (-) R\$407,443.38 em 2021 e (-) R\$ 2,097,377.09 em 2025. Realizou-se uma análise de um terceiro cenário incluindo a necessidade de realização de enteroscopia complementar pós cápsula endoscópica em 30% dos casos, cujo impacto incremental em 1 ano é de R\$2,364,031.99 e em 5 anos de R\$ 11,272,101.95.

**Experiência internacional:** A agência britânica NICE apresenta apenas um guia que descreve a tecnologia, suas indicações, e que a capacidade diagnóstica de sangramentos ocultos é superior segundo a literatura, além de maior segurança. Na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), a cápsula endoscópica é registrada e considerada de baixo risco. É aprovado seu uso no algoritmo de diagnóstico do sangramento oculto, considerando sua maior efetividade e custo semelhante à enteroscopia.

Há diversos modelos de cápsulas endoscópicas aprovadas pela agência americana FDA (PillCam™, RAPID™, MiroCam™, CapsoView™, etc).

A Aetna, seguradora de saúde americana, considera diversas condições onde é aprovado o uso da CE, incluindo investigação de sangramento oculto. A seguradora americana BlueCross BlueShield também oferece cobertura para o procedimento, quando houver indicação médica e seguindo os algoritmos de uso.

**Considerações Finais:** Há evidências científicas de moderada qualidade apontando para um ganho de rendimento quando a CE é utilizada na avaliação diagnóstica de pacientes com sangramento intestinal oculto. Trata-se de um procedimento seguro, pouco invasivo e com larga experiência de uso clínico. Apresenta um incremento de R\$7.854,35 reais por ponto de incremento percentual no rendimento diagnóstico. Adicionalmente, leva a economia de recursos quando considerado o impacto orçamentário no contexto da Saúde Suplementar, exceto na necessidade de repetição da enteroscopia após CE. Esse parecer foi submetido à revisão crítica de revisor externo.

### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS**

O termo “sangramento intestinal de origem obscura” foi substituído por “sangramento suspeito do intestino delgado” ou “sangramento do intestino delgado” no Guideline da American College of Gastroenterology (ACG) de 2015. (1) A mudança de terminologia ocorreu após avanços no diagnóstico, já que atualmente, a maioria desses sangramentos são identificados pelos métodos diagnósticos disponíveis. Será utilizado nesta revisão o termo hemorragia do intestino delgado (HID).

A hemorragia obscura do intestino delgado (HID) é caracterizada pelo sangramento persistente ou recidivante não esclarecido após a avaliação endoscópica convencional das porções alta e baixa do trato digestório. Tal sangramento é um evento relativamente incomum e representa de 5 a 10% de todos os pacientes com sangramento gastrointestinal (GI). A HID, na grande maioria dos casos, tem origem no intestino delgado (90%) e nos 10% restantes a lesão não foi detectada à esôfagogastroduodenoscopia (EGD) ou colonoscopia por motivo de falha técnica ou lesão não aparente (ex. divertículo colônico que parou de sangrar).(1,2)

O diagnóstico da origem desses sangramentos ocultos é difícil e, antes de avaliar a sintomatologia, é importante definir o tipo de sangramento apresentado. A Associação Americana de Gastroenterologia (AGA)(2) propõe uma nomenclatura específica para descrever as perdas crônicas de sangue pelo trato digestório: 1) Sangramento oculto: ausência de sangue visível nas fezes para o médico ou para o paciente, que se apresenta em geral com uma anemia por deficiência de ferro não explicada ou com uma pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes (PSOF); 2) Sangramento obscuro: sangramento de origem desconhecida que persiste ou recorre após uma investigação endoscópica primária inicial (endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia). Os sangramentos obscuros podem ser subdivididos em: a) Sangramento obscuro-oculto: persistência ou recorrência da anemia ferropriva e/ou da positividade da PSOF, sem alterações visíveis nas fezes; b) Sangramento obscuro-visível: persistência ou recorrência do sangramento visível, após resultados negativos dos estudos endoscópicos. (1,2)

“Sangramento evidente do intestino delgado” refere-se a pacientes que apresentam com melena ou hematoquezia com uma fonte de hemorragia identificada no intestino delgado. O termo “sangramento oculto do intestino delgado” pode ser reservado para pacientes que

apresentam com anemia por deficiência de ferro, com ou sem teste de sangue oculto nas fezes positivo, sem uma fonte de sangramento evidenciada no intestino delgado.

Com a introdução da cápsula endoscópica (CE) nos Estados Unidos em 2001 e da enteroscopia profunda em 2004, verificou-se que a maioria (~ 75%) dos pacientes anteriormente classificados como tendo sangramento obscuro apresentavam fontes de sangramento identificadas no intestino delgado (3). O rendimento diagnóstico incluiu quaisquer causas de sangramento detectadas distalmente à ampola de Vater ou proximal à válvula ileocecal por qualquer modalidade de teste, incluindo enteroscopia com “push”, ileoscopia, enteroscopia profunda, CE, angiografia ou exame de enterografia.

Dentre as causas possíveis de hemorragia gastrointestinal de origem obscura, a maioria das lesões está localizada no intestino delgado, sendo as angioectasias as lesões mais frequentes, seguidas por tumores, úlceras provocadas por antiinflamatórios, alendronato de sódio, fístulas aortoentéricas, divertículos, endometriose e hemobilia.(4) As causas de sangramento do intestino delgado são descritas na Tabela 1.

**TABELA 1: CAUSAS DE SANGRAMENTO DO INTESTINO DELGADO**

<b>Causas comuns</b>		<b>Causas Raras</b>
<b><i>Abaixo de 40 anos</i></b>	<b><i>Acima de 40 anos</i></b>	Púrpura de Henoch-Schoenlein
Doença inflamatória intestinal	Angiectasia	Amiloidose
Lesões de Dieulafoy	Lesões de Dieulafoy	Varizes de intestino delgado
Divertículo de Meckel	Neoplasias	Pseudoxantoma elasticum
Síndromes polipóides	Úlceras relacionadas à AINH	Síndrome de Rendu-Osler-Weber
		Síndrome Plummer-Vinson
		Sarcoma de Kaposi

AINH: Antiinflamatório não hormonal; PAF: Poliamiloidose familiar

Fonte: o autor

A prevalência de casos de sangramento gastrointestinal (GI) é de 100 casos por 100.000 habitantes. Destes, 5% a 7% não têm os seus diagnósticos estabelecidos pelos

atuais métodos. (2) Não há estudos epidemiológicos relacionados ao sangramento de intestino delgado na população brasileira especificamente.

A taxa de diagnóstico de sangramento do intestino delgado é maior em pacientes com sangramento visível do que em sangramentos ocultos. Em estudos diagnósticos com CE, a taxa de diagnóstico foi de 77% a 92% em sangramentos visíveis e de 44% a 67% em sangramentos ocultos. (5,6)

### **3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO**

Em pacientes com sangramento obscuro gastrointestinal com endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia normais ou com alterações que não justifiquem tal quadro, está indicada a realização de exame complementar para a avaliação do intestino delgado.

Segundo a AGA a endoscopia por cápsula de vídeo (CE) deve ser considerada como um procedimento de primeira linha para avaliação do intestino delgado após a exclusão das fontes GI superior e inferior, incluindo a repetição da endoscopia digestiva alta quando indicado (1).

A cápsula endoscópica (CE) tem como objetivo a avaliação de segmentos não avaliados pela endoscopia digestiva alta e pela colonoscopia. O procedimento tem como base o registro de imagens do tubo digestivo. Para tanto, um produto médico – cápsula endoscópica - é ingerido pelo paciente com água. Progredindo naturalmente pelo tubo digestivo, este sistema de fotografia registra duas imagens por segundo. Estas imagens são captadas por sensores cutâneos fixados no paciente e retransmitidas para um sistema de gravação embutido em um cinturão. O paciente é liberado e retorna após 8 horas para que o equipamento seja retirado e o arquivo gerado seja transmitido para a workstation.

Trata-se de procedimento não-invasivo que tem a finalidade de preencher uma lacuna diagnóstica para certas doenças não acessíveis por exames invasivos (endoscopia digestiva alta e colonoscopia) e/ou por métodos de imagem como a radiologia de abdome, exame contrastado do intestino delgado, ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e arteriografia.

A cápsula endoscópica permite o acesso endoscópico a toda a extensão do intestino delgado, o qual, devido as suas peculiaridades anatômicas e extensão, permanecia, até recentemente, acessível somente à enteroscopia Intraoperatória

A familiaridade do médico endoscopista com as imagens endoscópicas das doenças que acometem o tubo digestivo e seu conhecimento da gastroenterologia clínica e cirúrgica capacita este profissional a interpretar o filme digital. A enteroscopia em espiral permite progressão graças aos movimentos em espiral/rotação de uma hélix.

Entre as principais indicações, nota-se: hemorragia digestiva oculta, suspeita de tumores do intestino delgado, avaliação de anemia ferropriva sem causa definida, poliposes intestinais, suspeita e diagnóstico da Doença de Crohn (DC), diarreias crônicas, doença celíaca e dores abdominais sem causas definidas. A contraindicação absoluta é a obstrução intestinal aguda e entre as relativas, cita-se: crianças abaixo de cinco anos, gestantes, diabetes mellitus, marcapassos cardíacos, obstrução intestinal crônica, disfagia e distúrbios de motilidade, incluindo gastroparesia. Para determinadas indicações, como em pacientes com DC com estenoses, pode haver a necessidade de realização prévia de radiografia contrastada ou se utilizar de cápsula teste (*Patency capsule*) que se dissolve em 2-4 dias, não causando obstrução intestinal. Pacientes com disfagia também necessitam de avaliações radiológicas prévias e podem necessitar da introdução da CE por EDA1 (D). A CE é eliminada espontaneamente pelas fezes, sendo o seu material composto por dióxido de prata, não havendo exigências adicionais ambientais em nenhum dos 50 países onde é utilizada.

No Brasil, a CE foi introduzida com arsenal propedêutico das doenças do aparelho digestivo em fevereiro de 2003. Desta data até abril de 2006, foram realizados 742 procedimentos nos 14 centros que dispunham do equipamento, com indicações crescentes no número de exames.

O método diagnóstico ao qual é comparada a CE é a enteroscopia. Trata-se do uso de um endoscópio longo (normalmente 250cm). O alcance do método é de cerca de 70cm do intestino delgado após o ângulo de Treitz.(3,7,8) Quando utilizado com balão, que é inflado após a ampola, o enteroscópio alcança áreas mais distais do intestino delgado. Há enteroscópios com duplo balão e balão único. Outro método descrito é a enteroscopia espiral.

Uma vantagem em relação à CE é a capacidade terapêutica, incluindo biópsias, tatuagens para marcar o local de sangramento, hemostasias, retirada de corpo estranho, polipectomia, etc. A taxa de diagnóstico de sangramento com enteroscópio com balão é de 60 a 80%. (1,3,7,9) As principais limitações da enteroscopia são sua natureza invasiva, o

tempo prolongado de procedimento, e a necessidade adicional de mão de obra. As taxas de complicação são descritas entre 0,8% a 4%, e incluem íleo paralítico, perfurações e pancreatites.

Múltiplos estudos retrospectivos e prospectivos demonstram que o CE é superior à enteroscopia do intestino delgado na avaliação de pacientes com suspeita de sangramento do intestino delgado. Uma metanálise de estudos que compararam a CE e a enteroscopia por push mostraram que o CE teve um aumento rendimento de 30% (rendimento 56% vs. 26%) para resultados clinicamente significativos em pacientes com fontes de sangramento do intestino delgado.(10) Da mesma forma, a CE apresentou um rendimento incremental de 36% em relação às séries do intestino delgado (rendimento 42% vs. 6%).(11) Com base na subanálise dos dados, a CE apresentou um maior rendimento tanto para os pacientes com lesões vasculares quanto para as lesões inflamatórias. Portanto, o CE substituiu amplamente a enteroscopia e tem sido recomendada como método diagnóstico após a endoscopia e a colonoscopia. (Figura 1).

As indicações para enteroscopia em pacientes com suspeita de sangramento intestinal ficariam então para pacientes com um CE positivo, tanto para diagnóstico quanto para terapêutica tecidual; pacientes em quem CE é contraindicado; pacientes com CE negativo, mas alta suspeita clínica de lesão de intestino delgado; e em pacientes com sangramento. (1,2)

Um estudo nacional avaliou retrospectivamente o uso da CE na pesquisa de sangramentos intestinais. (12) A CE foi capaz de detectar sangramentos em 74% dos casos.



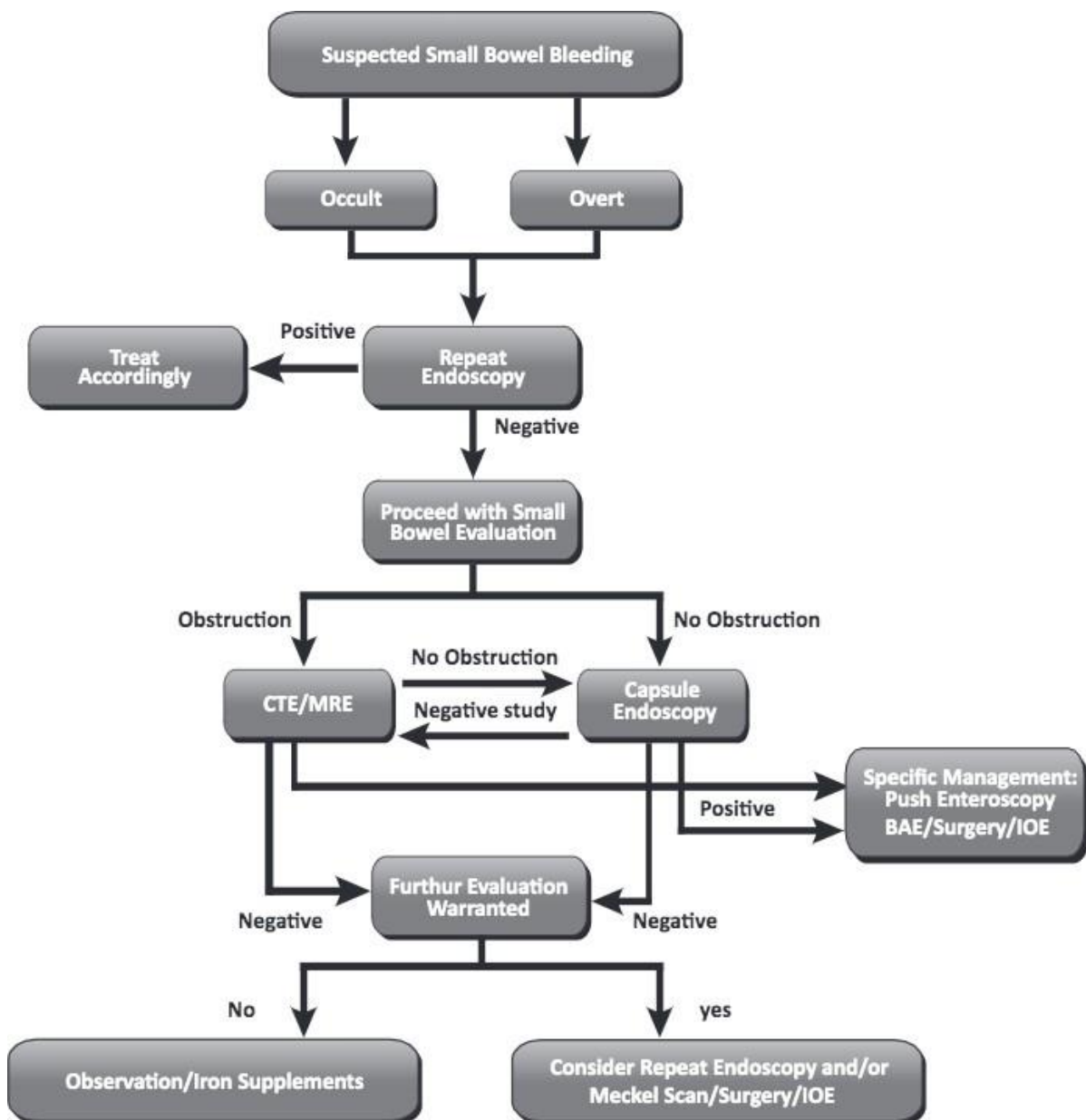


FIGURA 1: ALGORITMO PARA SUSPEITA DE SANGRAMENTO DO INTESTINO DELGADO.

Adaptado de Gerson *et al* (13). CTE: tomografia computadorizada; MRE: ressonância magnética, BAE, enteroscopia com balão

A ocorrência de sangramento do intestino delgado permanece um evento relativamente incomum. Uma porcentagem significativa de pacientes com suspeita de sangramento do intestino delgado terá sua origem detectada após repetidos exames



endoscópicos superiores e inferiores. O restante dos pacientes terá o diagnóstico da origem de hemorragia no intestino delgado diagnosticado através da CE ou enteroscopia profunda. Dada a eficácia dessas novas modalidades de imagem, a classificação prévia de “sangramento GI obscuro” deve ser reservada para pacientes nos quais uma fonte de sangramento não pode ser demonstrada após uma extensa avaliação. Lesões angiodisplásicas do intestino delgado continuam sendo a causa mais comum de sangramento do intestino delgado e apesar da terapia endoscópica, demonstram altas taxas de recorrência. Terapia médica com análogos da somatostatina ou agentes angiogênicos podem ser uma opção para pacientes refratários. Terapia cirúrgica deve ser reservada para pacientes que necessitam de lise de aderências para enteroscopia profunda bem-sucedida e a troca valvar aórtica deve ser considerada para pacientes com síndrome de Heyde. (1)

#### 4. PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)

Descrever a pergunta e apresentar os eixos norteadores.

**TABELA 2: EIXOS NORTEADORES PARA ELABORAÇÃO DA PERGUNTA (PICO)**

População	pacientes adultos com sangramento gastrointestinal de origem obscura, com negativa de diagnóstico através de endoscopia alta e colonoscopia.
Intervenção (tecnologia)	Enteroscopia endoscópica do intestino delgado por cápsula endoscópica.
Comparações	Enteroscopia com uso de sonda enteroscópica padrão, com um balão, com duplo balão ou em espiral
Desfechos	Rendimento diagnóstico das técnicas endoscópicas avaliadas para a identificação da fonte de sangramento obscuro.
Desenho dos estudos	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados

**Pergunta:** Nos casos de sangramento digestivo do intestino delgado (previamente chamados de sangramento oculto), a cápsula endoscópica é um método diagnóstico mais eficiente e seguro que a enteroscopia padrão?

## 5. POPULAÇÃO

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

No Brasil, estima-se que a taxa de sangramento do intestino delgado seja semelhante à literatura internacional. A prevalência de casos de sangramento gastrointestinal (GI) é de 100 casos por 100.000 habitantes. Dentre esses, 5-7% relacionados ao intestino delgado. (1,13)

## 6. TECNOLOGIA

**Tipo:** Procedimento - Enteroscopia do intestino delgado por capsula endoscópica em pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro

### Aspectos regulatórios:

**Aprovação ANVISA:** registro 10349000445. Produto: endoscopia por cápsula. Nome técnico: Sistema de Endoscopia por Capsula Endoscópica. Registro 10349000437. Produto: cápsula PILLCAM (correlatos).

**Registros internacionais:** a cápsula endoscópica PillCam é registrada no FDA (registration number -871-1330) e no *European Patente Office*.

A cápsula endoscópica PillCAM™ SB3 System é um sistema que permite a visualização direta do intestino delgado, possibilitando diagnóstico de sangramentos ocultos, doença de Cronh ou anemia com deficiência de ferro. O produto é fabricado pela Medtronic.



**FIGURA 2 CÁPSULA ENDOSCÓPICA PILLCAM™** (fonte: website do fabricante – PILLCam)

A cápsula tem uma taxa de captura de 2 até 6 imagens por segundo. Quando a cápsula se move rapidamente, a taxa de quadros é ajustada automaticamente de 2 a 6 quadros por segundo. Isso fornece uma solução mais completa e visualização detalhada. A câmera apresenta um software que é utilizado para compilação das imagens e leitura das mesmas.

Segundo o fabricante, a cápsula pode ser utilizada por adultos e crianças à partir de 2 anos de idade. As contraindicações do produto são:

1- Pacientes com obstruções gastrointestinais conhecidas ou suspeitas, estenoses ou fístulas com base no quadro clínico ou nos testes e perfil pré-procedimento.

2- Pacientes com marca-passos cardíacos ou outros dispositivos eletromédicos implantados.

3- Pacientes com disfagia ou outros distúrbios da deglutição.

Os riscos relacionados à cápsula são retenção, aspiração, obstrução, perfuração e irritação ou sangramento mucoso. A colocação endoscópica pode apresentar riscos adicionais. Intervenções médicas, endoscópicas ou cirúrgicas pode ser necessária para resolver qualquer uma dessas complicações, caso elas ocorram.

Para a ingestão da CE, é necessário um jejum prévio de 8 a 10 horas. A preparação do intestino delgado é importante e, para melhorar a visualização da mucosa, é recomendado o uso de medicamentos para limpar o intestino e melhorar a visualização da parede intestinal 20 minutos antes da deglutição. Uma meta-análise de doze estudos comparou o procedimento com e sem uso de laxante prévio e concluiu que o uso de laxante melhora a visibilidade e o rendimento diagnóstico. A administração da CE é ambulatorial e não requer sedação, permitindo que o paciente realize suas atividades diárias normalmente. Após 1 – 2 horas da ingestão, o paciente pode ingerir líquidos e, após 4 horas, pode fazer uma refeição leve. A CE é excretada juntamente com as fezes do paciente.

Depois de ser ingerida com água, a CE obtém imagens do trato gastrointestinal e as envia, junto com os sinais de controle apropriados, ao gravador, uma unidade portátil externa que o paciente usa ao redor da cintura para captar e armazenar as imagens transmitidas pela CE4. A transmissão das imagens ocorre por meio de oito sensores conectados ao abdômen do paciente.

Depois de ingerir a cápsula PillCam™ SB 3 e até que seja excretada, os pacientes não devem permanecer perto de nenhuma fonte de campos eletromagnéticos poderosos, como aqueles criados próximos a um dispositivo de ressonância magnética.

Além do PillCAM™ SB3 System, o fabricante dispõe também das cápsulas PillCAM™ Crohn's System, específica para diagnóstico de Doença de Crohn; PillCAM™ Colon System, para diagnósticos de patologias colônicas; PillCAM™ UGI System, para diagnósticos do trato digestivo alto, esôfago, estômago e duodeno. Nenhum desses 3 dispositivos são contemplados nesse PTC. Apenas o dispositivo específico para intestino delgado.

## **7. TECNOLOGIAS COMPARADORAS**

A tecnologia comparada foi a enteroscopia com uso de sonda enteroscópica padrão, com um balão, com duplo balão ou em espiral, definidas com base nos guidelines e ensaios clínicos disponíveis. A enteroscopia (push endoscopy) constitui a inserção de um endoscópio longo diretamente no jejum por via oral, que pode avançar até 150 cm após o ângulo de Treitz. Esse método é seguro e apresenta um rendimento diagnóstico de 38% - 75%.<sup>(3,7,8)</sup> A enteroscopia em espiral permite progressão graças aos movimentos em espiral/rotação de uma hélix.

O padrão ouro adotado para exame completo do intestino delgado é a enteroscopia intraoperatória, que permite tratamento e diagnóstico histológico, contudo, o caráter invasivo limita o seu uso, sendo raramente indicado para sangramento oculto e desta forma, não será usado como comparador nesse estudo.

Outro método utilizado é a enteroscopia com duplo balão (EDB). É uma técnica de endoscopia que permite explorar, retirar amostras e intervir diretamente nas lesões em qualquer região do intestino delgado. Pode ser realizada tanto pela boca (via anterógrada) como pelo ânus (via retrógrada). O equipamento é capaz de se adaptar a todo o intestino delgado. Possui rendimento diagnóstico de 43% – 60%.<sup>(3,7,8,13)</sup>

Uma vantagem em relação à CE é a capacidade terapêutica, incluindo biópsias, tatuagens para marcar o local de sangramento, hemostasias, retirada de corpo estranho, polipectomia, etc. A taxa de diagnóstico de sangramento com enteroscópio com balão é de 60 a 80%.<sup>(1,3,7,9)</sup> As principais limitações da enteroscopia são sua natureza invasiva, o tempo prolongado de procedimento, e a necessidade adicional de mão de obra. As taxas de

complicação são descritas entre 0,8% a 4%, e incluem íleo paralítico, perfurações e pancreatites.

Nos pacientes onde não há uma elucidação diagnóstica com a utilização dos métodos endoscópicos citados, mantém-se a sintomatologia relacionada a perda sanguínea e muitas vezes a necessidade de transfusão sanguínea, e a repetição sucessiva dos exames, incluindo a realização de investigação cirúrgica invasiva em casos mais graves. (8, 13, 14)

**TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DAS TÉCNICAS DE ENTEROSCOPIA PARA VISUALIZAÇÃO DO INTESTINO DELGADO**

	Enteroscopia por impulsão	Enteroscopia por sonda	Enteroscopia intraoperatória	Enteroscopia por duplo-balão (EDB)
<b>Rendimento diagnóstico</b>	13%-78%	26%-77%	70%-100%	43%-60%
<b>Invasividade</b>	Invasiva	Muito invasiva	Muito invasiva	Invasiva
<b>Incômodo para o paciente</b>	Moderado	Severo	Extremo	Moderado
<b>Condições para realização do exame</b>	Paciente internado ou em consulta externa	Paciente internado	Paciente internado	Paciente internado ou em consulta externa
<b>Visualização do intestino delgado</b>	15-160° após o ângulo de Treitz	Todo o intestino delgado	Todo o intestino delgado	Todo o intestino delgado
<b>Possibilidade de tratamento</b>	Sim	Não	Sim	Sim
<b>Possibilidade de biópsia</b>	Sim	Não	Sim	Sim
<b>Necessidade de sedação ou anestesia</b>	Sim (leve)	Sim (moderada)	Sim (elevada)	Sim (leve)
<b>Duração do exame</b>	15-45 minutos	4 horas, em média	30-75 minutos	2 horas, em média
<b>Complicações e limitações</b>	Pouco frequentes: dor abdominal, pancreatite aguda, síndrome de Mallory-Weiss com sangramento profuso e cortes faringoesofágicos	Pouco frequentes: epistaxis, perfuração, sangramento e infecção	Complicações: 0-52% Laceração da mucosa, hematomas, perfuração, isquemia, obstrução, infecção, etc. Mortalidade: até 11%	Pouco frequentes: dor abdominal, pancreatite, necrose intestinal etc.

Fonte: Boletim BRATS(14)

## 8. DESFECHOS

O desfecho analisado foi o rendimento diagnóstico de todas as técnicas endoscópicas avaliadas para a identificação da fonte de sangramento obscuro.

## 9. METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

### 9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Foi realizada uma busca bibliográfica, de acordo com o modelo utilizado pelo Grupo de revisão Cochrane, sobre utilização da cápsula endoscópica para sangramento intestinal oculto, de estudos que compararam o uso da cápsula endoscópica com a enteroscopia com uso de sonda enteroscópica padrão, até 20/12/2019.

Não há parecer prévio do REBRATS. Encontrou-se um Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde BRATS, de 2011. (14) Tal Boletim foi considerado na avaliação das evidências. Outras bases de busca para diretrizes clínicas e recomendações foram consultadas, como [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov) e [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

Foram priorizados os estudos com melhor qualidade metodológica. Os desenhos de estudo preferenciais foram as revisões sistemáticas com metanálise (estudos de síntese de evidência). Como estudos primários, foram incluídos ainda, os ensaios clínicos randomizados que respondem a pergunta PICO e não foram incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

**TABELA 4: ESTRATÉGIA DE BUSCA E RESULTADOS PARA ESTUDOS PRIMÁRIOS**

BASE	DATA	ESTRATÉGIA	LOCALIZADOS
MEDLINE (1946 A 2019)	18/12/2019	"Gastrointestinal Hemorrhage"	33
EMBASE (1988 A 2019)	18/12/2019	AND "Capsule Endoscopy" AND (Clinical Trial AND "humans"	93
SCOPUS (1980 A 2019)	18/12/2019	OR "Gastrointestinal Hemorrhage"AND "Capsule Endoscopy"	156

COCHRANE	18/12/2019		23
LILACS	18/12/2019	“sangramento gastrointestinal” AND “cápsula endoscópica”	9

Fonte: o autor

**TABELA 5: ESTRATÉGIA DE BUSCA E RESULTADOS PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS/METANÁLISES**

BASE	DATA	ESTRATÉGIA	LOCALIZADOS
MEDLINE (1996 A 2019)	18/12/2019		9
EMBASE (1988 A 2019)	18/12/2019	"Gastrointestinal Hemorrhage" AND "Capsule Endoscopy" AND (Meta-Analysis AND "humans")	6
SCOPUS (1980 A 2019)	18/12/2019	OR "Gastrointestinal Hemorrhage" AND "Capsule Endoscopy"	50
COCHRANE	18/12/2019		1
LILACS	18/12/2019	“sangramento gastrointestinal” AND “cápsula endoscópica” AND “meta-análise”	5

Fonte: o autor

## 9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

**População:** Considerou-se a população de indivíduos com sangramento gastrointestinal de origem obscura agudo ou crônico, cuja causa não foi identificada por meio de endoscopia alta e colonoscopia.

**Intervenção:** cápsula endoscópica.

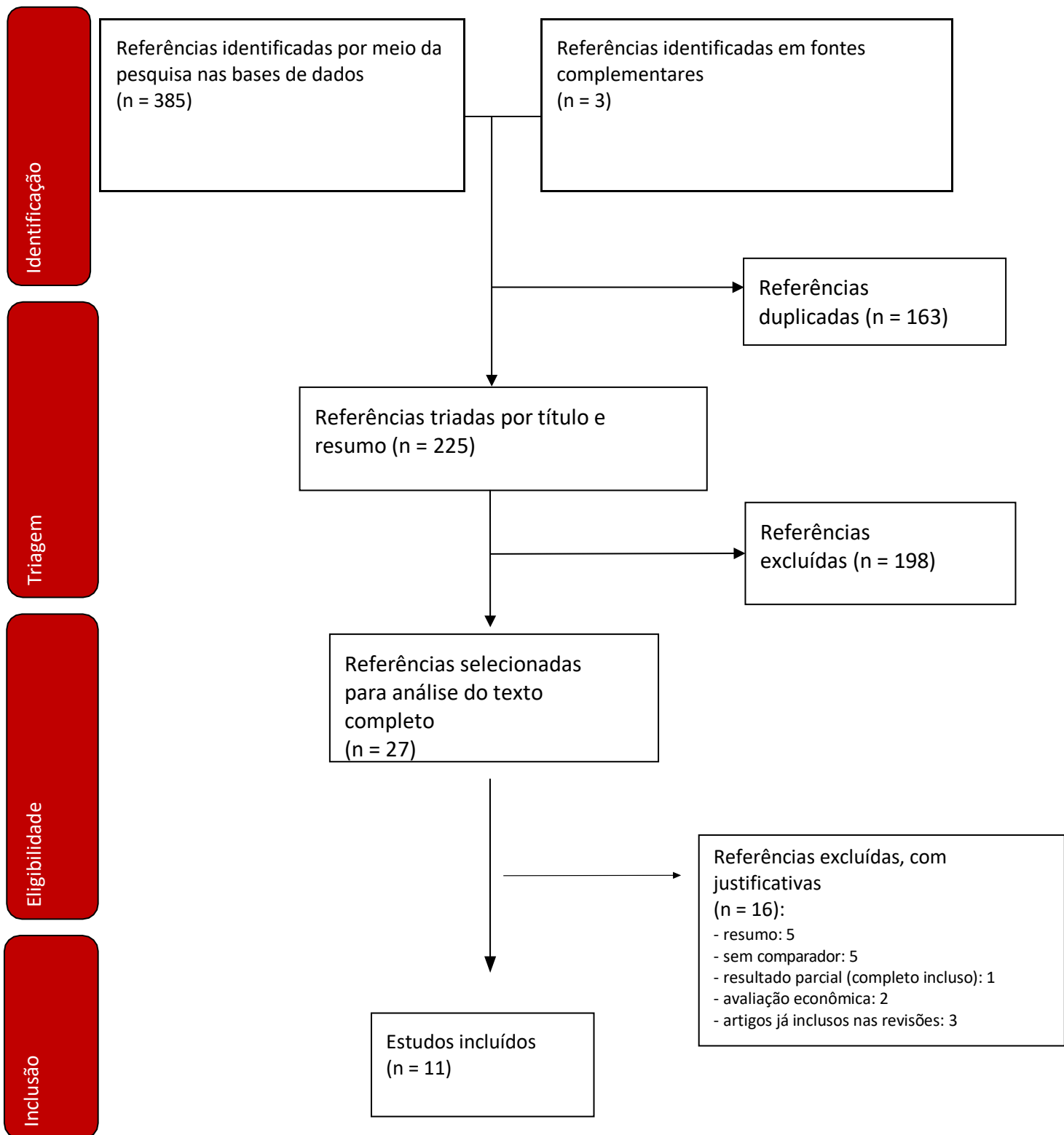
**Comparador:** Foram selecionados artigos que comparassem a utilização da cápsula endoscópica com a enteroscopia com ou sem balão para diagnóstico da origem do sangramento.

**Desfechos:** rendimento diagnóstico.

**Idiomas:** sem restrição.



**FIGURA 3: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS**



Foi realizada leitura dos artigos inicialmente pelo título e/ou resumo, caso entrassem nos critérios de seleção, foram selecionados para leitura completa.

### **8.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS**

Estudos em duplicidade, ou que não atendiam os critérios de inclusão estabelecidos, foram excluídos. Foram excluídos também desse PTC os estudos clínicos já tratados nas revisões incluídas.

Os artigos de avaliação econômica foram selecionados para análise e discussão relativas a esse tópico. Tais artigos serão descritos no tópico 12.

## **10. RESULTADOS**

### **10.1. RESULTADOS DA BUSCA**

Na figura 3 está demonstrado o fluxograma de seleção dos estudos. Após leitura dos título e/ou resumos, 27 artigos foram selecionados para avaliação. Desses, 10 artigos foram excluídos. Cinco deles foram excluídos por serem resumos publicados em revista. Em 4 artigos não havia comparação da cápsula com os comparadores de interesse dessa análise (CE comparada com outro modelo de CE, com enteroscopia cirúrgica ou com exame de imagem, ou estudos de avaliação econômica) (15–26). Uma publicação apresentava resultados parciais de um estudo, de forma que apenas a publicação completa foi incluída (27).

Das 6 revisões sistemáticas, 3 compararam a CE com a enteroscopia por duplo balão (28–30), e três compararam a CE com diferentes métodos diagnósticos, incluindo enteroscopia por push, duplo balão, tomografia e angiografia (10,21,22)

Dos 5 ensaios clínicos randomizados, 3 compararam a CE com a enteroscopia por duplo balão (16,31,32), e dois compararam a CE à endoscopia por *push* (23,24) e dois compararam a CE com diferentes métodos diagnósticos, incluindo enteroscopia por push, duplo balão, tomografia e angiografia (17,20). Os estudos já inclusos nas revisões sistemáticas selecionadas foram excluídos da análise específica nesse PTC (17, 19, 24).

Os principais resultados dos estudos selecionados para a revisão da literatura estão descritos nas tabelas 6 e 7. A caracterização completa dos estudos incluídos está no ANEXO II. No Anexo II estão descritas as principais características dos 14 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE) ou qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

**TABELA 6: ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUSOS NO PTC (MAIOR DETALHAMENTO NO ANEXO)**

Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados
Leighton (21)	CE x EP	Rendimento diagnóstico	CE 63% versus 28% para enteroscopia por push, com um rendimento incremental de 35%
Teshima (29)	CE x EDB	Rendimento diagnóstico	CE 61,7% x EDB 55,5%
Marmo (22)	CE x EP e EDB	Rendimento diagnóstico Número necessário para diagnosticar (NND)	A CE aumenta significativamente a probabilidade de um achado positivo nesses pacientes em comparação com a enteroscopia por push (OR 4,3, IC 95% 3,1-6,0)
Brito (30)	CE x EDB	Rendimento diagnóstico EDB pós cápsula	CE 58,5% x EDB 41,5%  Aumento do rendimento de 83% para 90%
Chen (28)	CE x EDB	Odds ratio (OR) do rendimento diagnóstico	não houve diferença entre o rendimento de CE e DBE [170/277 vs 156/277, OR 1,21 (IC 95%: 0,64-2,29)].

Triester (15)	CE x EP	Rendimento diagnóstico	56% CE x 26% EP
---------------	---------	------------------------	-----------------

CE: cápsula endoscópica; EDB: enteroscopia duplo balão; EP: enteroscopia por push

Fonte: o autor

**TABELA 7: ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUSOS NO PTC (MAIOR DETALHAMENTO NO ANEXO)**

Estudo	Comparadores	Desfechos	Resultados
Ngugyen (31)	CE X EDB	Rendimento diagnóstico	rendimento diagnóstico foi comparável entre os grupos EDB (16/20) e CE (15/20; P> 0,05)
Kameda (16)	CE x EDB	Rendimento diagnóstico	O CE produziu achados mais anormais que o DBE (CE 90,6%, DBE 65,6%) (P = 0,032)
Rahmi (32)	CE x EDB	Taxa de ressangramento	35% de ressangramento após CE
Neu (20)	CE x EP	Rendimento diagnóstico	68% CE x 38% EP
Martel (23)	CE x EP	Rendimento diagnóstico	72,5% versus 48,7%

Fonte: o autor

## 10.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

No Anexo 2 (CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS), consta o detalhamento de cada estudo incluso, divididos por Revisões Sistemáticas e Ensaios Clínicos Randomizados.

## 10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos na estratégia de busca, foram incluídas 17 publicações sobre a eficácia e segurança do uso do uso de CE para o diagnóstico do sangramento digestivo oculto.

A avaliação da qualidade de evidência das revisões sistemáticas utilizada para a elaboração deste parecer técnico científico foi determinada conforme o *Cochrane handbook*. Na tabela 6 encontra-se a qualidade de evidência das revisões sistemáticas inclusas nesse PTC.

**TABELA 8: . AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA**

<b>Parâmetros</b>	<b>Leighton (21)</b>	<b>Teshim a (29)</b>	<b>Marm o (22)</b>	<b>Brito (30)</b>	<b>Neu (20)</b>	<b>Triester (15)</b>
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	S	S	S	S	S	S
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada?	S	S	S	S	S	S
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	S	S	S	S	S	S

A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	P	P	P	S	S	S
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	P	P	P	P	P	P
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	S	S	S	S	S	S
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	S	S	S	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	N	S	N	S	N	S

S: sim, N: não; P: parcial

Fonte: o autor

Foi utilizado também AMSTAR 2 para avaliar a qualidade da evidência das revisões sistemáticas inclusas nesse PTC.

**TABELA 9: AVALIAÇÃO AMSTAR DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUSAS NESSE PTC**

												escore
Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Leighton (21)	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	7
Teshima (29)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Marmo (22)	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	7
Brito (30)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Chen (28)	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	8
Triester( 15)	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	8

Total de 11 itens: 1 Foi fornecido um design "a priori"? 2 Houve seleção duplicada de estudos e extração de dados? 3 Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente? 4 O status da publicação (por exemplo, literatura cinza) foi usado como critério de inclusão? 5 Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? 6 As características dos estudos incluídos foram fornecidas? 7 A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? 8 A qualidade científica dos estudos incluídos foi usada adequadamente na formulação de conclusões? 9 Os métodos utilizados para combinar os achados dos estudos foram adequados? 10 A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? 11 O conflito de interesses foi declarado?

S: sim; N: não; NA: não respondido

Fonte: o autor

Foi utilizado o critério GRADE para avaliar a qualidade da evidência dos ensaios clínicos inclusos nesse PTC.

**TABELA 10: AVALIAÇÃO GRADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUSOS NESSE PTC**

Estudo	Qualidade da evidência (GRADE)
Ngugyen (31)	moderada
Kameda (16)	moderada
Rahmi (32)	moderada
Neu (20)	moderada
Kameda (16)	moderado

Fonte: o autor, baseado no DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde - Ministério da Saúde, 2104.

#### **10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO**

##### *CE versus enteroscopia por duplo balão*

A maioria dos ensaios clínicos e consequentemente, das revisões sistemáticas e metanálises que compararam CE com EDB para SD evidenciam superioridade diagnóstica da CE. Uma revisão evidenciou um maior rendimento diagnóstico da CE de 61,7% versus 55,5% (29). Outro estudo (30) mostra uma eficácia diagnóstica de 58,5% da CE versus 41,5% da EDB. O aumento do rendimento foi de 83% para 90%. Apenas em uma revisão (28) não houve diferença entre o rendimento de CE e DBE [170/277 vs 156/277, OR 1,21 (IC 95%: 0,64- 2,2)].



### *CE versus enteroscopia por PUSH*

As revisões que compararam a CE com a EP para o SD evidenciaram um maior rendimento diagnóstico da CE, de 56 e 63% versus 26 e 28% respectivamente (21, 22). Outro estudo (15) avaliou que CE aumenta significativamente a probabilidade de um achado positivo nesses pacientes em comparação com a enteroscopia por push (OR 4,3, IC 95% 3,1-6,0).

## **11. SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO**

No Brasil, a CE foi introduzida com arsenal propedêutico das doenças do aparelho digestivo em fevereiro de 2003. Desta data até abril de 2006, foram realizados 742 procedimentos nos 14 centros que dispunham do equipamento, com indicações crescentes no número de exames. Muitos serviços em toda a confederação já dispõem da tecnologia e apresentam alguma experiência com a mesma.

O Sistema Britânico NICE apresenta apenas um guia que descreve a tecnologia, suas indicações, e que a capacidade diagnóstica de sangramentos ocultos é superior segundo a literatura, além de maior segurança. NO CADTH a cápsula endoscópica é registrada e considerada de baixo risco. É aprovado seu uso no algoritmo de diagnóstico do sangramento oculto, considerando sua maior efetividade e custo semelhante à enteroscopia.

Há diversos modelos de cápsulas endoscópicas aprovadas pela FDA (PillCam™, RAPID™, MiroCam™, CapsoView™, etc).

A Aetna, seguradora de saúde americana, considera diversas condições onde é aprovado o uso da CE, incluindo investigação de sangramento oculto. A seguradora americana BlueCross BlueShield também oferece cobertura para o procedimento, quando houver indicação médica e seguindo os algoritmos de uso.

As evidências baseadas nas revisões que compararam a CE com os comparadores aqui analisados evidenciaram que há um maior rendimento diagnóstica da CE de 61,7% versus 55,5% quando comparada à enteroscopia por duplo balão (29) e de 63% da CE versus 28% quando comparado à enteroscopia por *push* (22).

## **12. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **12.1- Resumo da avaliação econômica**

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo B do presente documento.

A avaliação teve como finalidade determinar a custo-efetividade da técnica diagnóstica enteroscópica com uso da capsula endoscópica PILLCAM. A população alvo da análise foi de pacientes adultos submetidos ao diagnóstico de hemorragia gastrointestinal de origem obscura. Para a análise, levou-se em consideração o horizonte de tempo de diagnóstico da doença, assim como as complicações e eventos adversos relacionados ao episódio de diagnóstico médico. Foram analisados os custos e benefícios das técnicas na intervenção diagnóstica. Foi utilizada a perspectiva do sistema de saúde suplementar do Brasil (SSS), visando a incorporação no Rol de procedimentos da ANS.

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

O desfecho primário da análise foi o de rendimento diagnóstico de todas as técnicas endoscópicas avaliadas para a identificação da fonte de sangramento obscuro em todos os pacientes. Também foram considerados os desfechos secundários de complicações decorrentes das técnicas diagnosticas comparadoras. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o diagnóstico do paciente, como os custos dos procedimentos, monitoramento e eventos adversos.

Foi utilizado um modelo de árvore de decisão, considerando um caso-base genérico. Os dados de eficácia diagnóstica do procedimento foram baseados em duas metanálises.

Outros estudos foram utilizados para obter as probabilidades de eventos adversos apresentados por cada uma das técnicas.

Os custos dos procedimentos comparadores e também da cápsula endoscópica foram obtidos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5º edição. Os custos de eventos adversos relacionados ao tratamento foram definidos através da opinião de especialistas e custeados de acordo com a CBHPM 5ª edição (36) e Revista Simpro (37). Os eventos como perfuração gastrointestinal, dor, pancreatite e demais complicações foram considerados no modelo.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de -R\$69.210,77 (“cost-saving”) quando a cápsula foi comparada à enteroscopia por duplo balão, e de R\$7.931,65 quando comparada à enteroscopia por push. Esse cálculo, entretanto, está equivocado, visto que utilizou a cápsula endoscópica como referência contra a qual valores de RCEI independentes foram calculados na comparação a cada uma das modalidades de enteroscopia, o que não está de acordo com os métodos corretos para estimação das RCEI na comparação entre múltiplas tecnologias.

**TABELA 11: RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA PILLCAM® VS. TRATAMENTO PADRÃO (ENTEROSCOPIA POR DUPLO BALÃO E ENTEROSCOPIA POR “PUSH”) APRESENTADA.**

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
cápsula endoscópica PILLCAM®	0,59	-	R\$ 6.084,48	-	
enteroscopia por duplo balão	0,55	0,04	R\$ 8.535,92	R\$2.451,45	-R\$69.210,77 (dominante)
enteroscopia por “PUSH”	0,45	0,14	R\$ 4.984,87	R\$1.099,60	R\$7.931,65

Foi realizado um novo cálculo da RCEI, e obtivemos valores distintos dos apresentados. Esse recálculo seguiu a técnica padrão para análises de decisão do tipo custo-efetividade, segundo a qual estratégias mais custosas e menos efetivas devem ser inicialmente eliminadas da análise por serem consideradas “dominadas”, seguido pelo cálculo da RCEI entre as estratégias não-dominadas remanescentes. Seguem esses dados na tabela 11.

**TABELA 12: RESULTADOS DO CÁLCULO DO RCEI REALIZADOS NESSA ANÁLISE - Recálculo após exclusão de estratégia dominada**

	<b>Efetividade (rendimento diagnóstico em %)</b>	<b>custos</b>	<b>RCEI</b>	
Enteroscopia por "Push"	0.45	R\$ 4984.87		
Enteroscopia por duplo balão	0.55	R\$ 8535.92	R\$ 5.510,50	Dominada por Cápsula
Cápsula Endoscópica	0.59	R\$ 6084.48	R\$ (-61.286,0)	
	<b>Efetividade (rendimento diagnóstico em %)</b>	<b>custos</b>	<b>RCEI</b>	
Enteroscopia por duplo balão	0.45	R\$ 4984.87		
Cápsula Endoscópica	0.59	R\$ 6084.48	R\$ 7.854,35	Reais por ponto percentual de incremento no rendimento diagnóstico

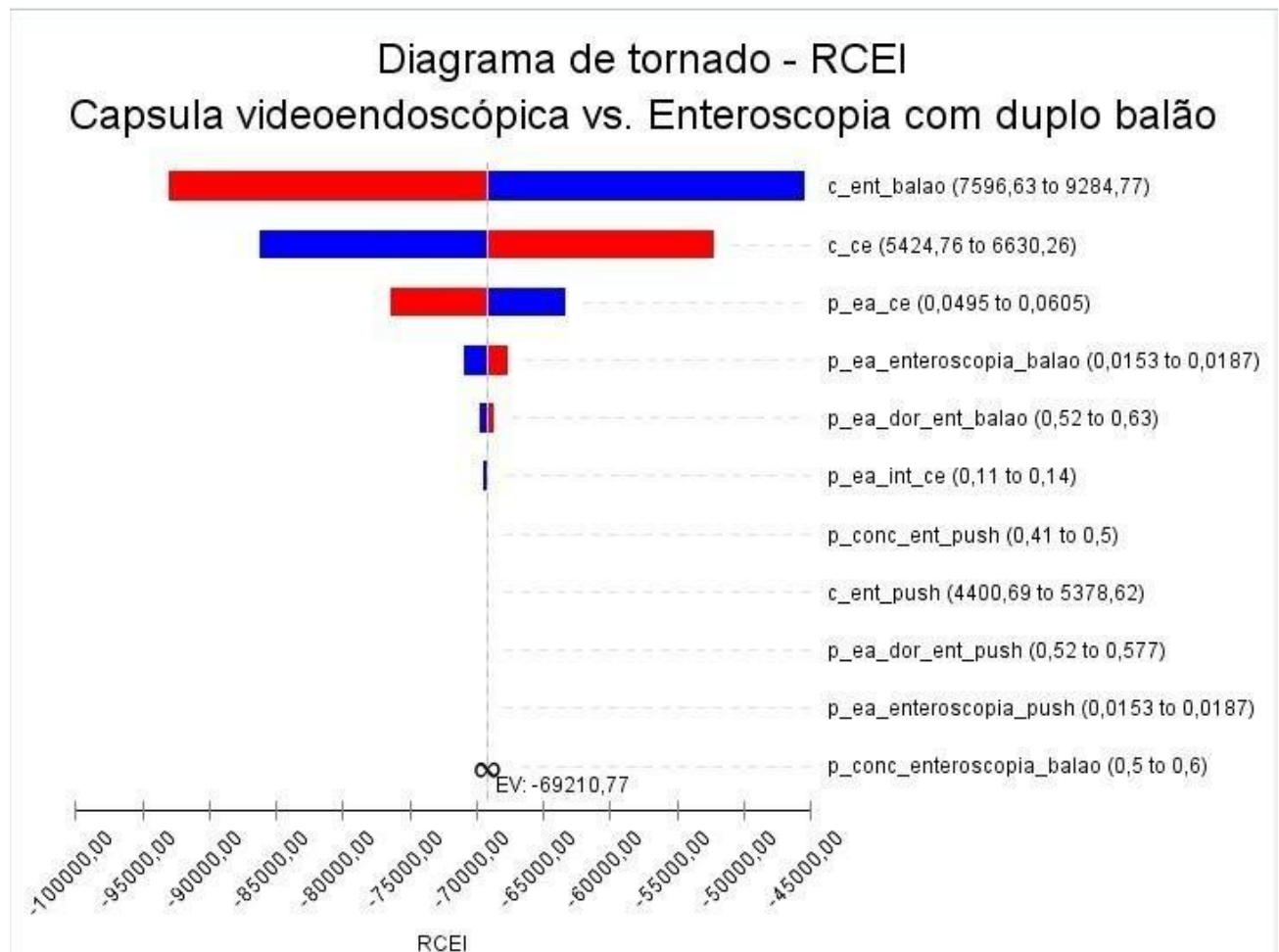
Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, todos os parâmetros foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite ( $\pm 10\%$ ).

No caso da comparação com a enteroscopia por duplo balão, os resultados das análises de sensibilidade univariadas mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

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

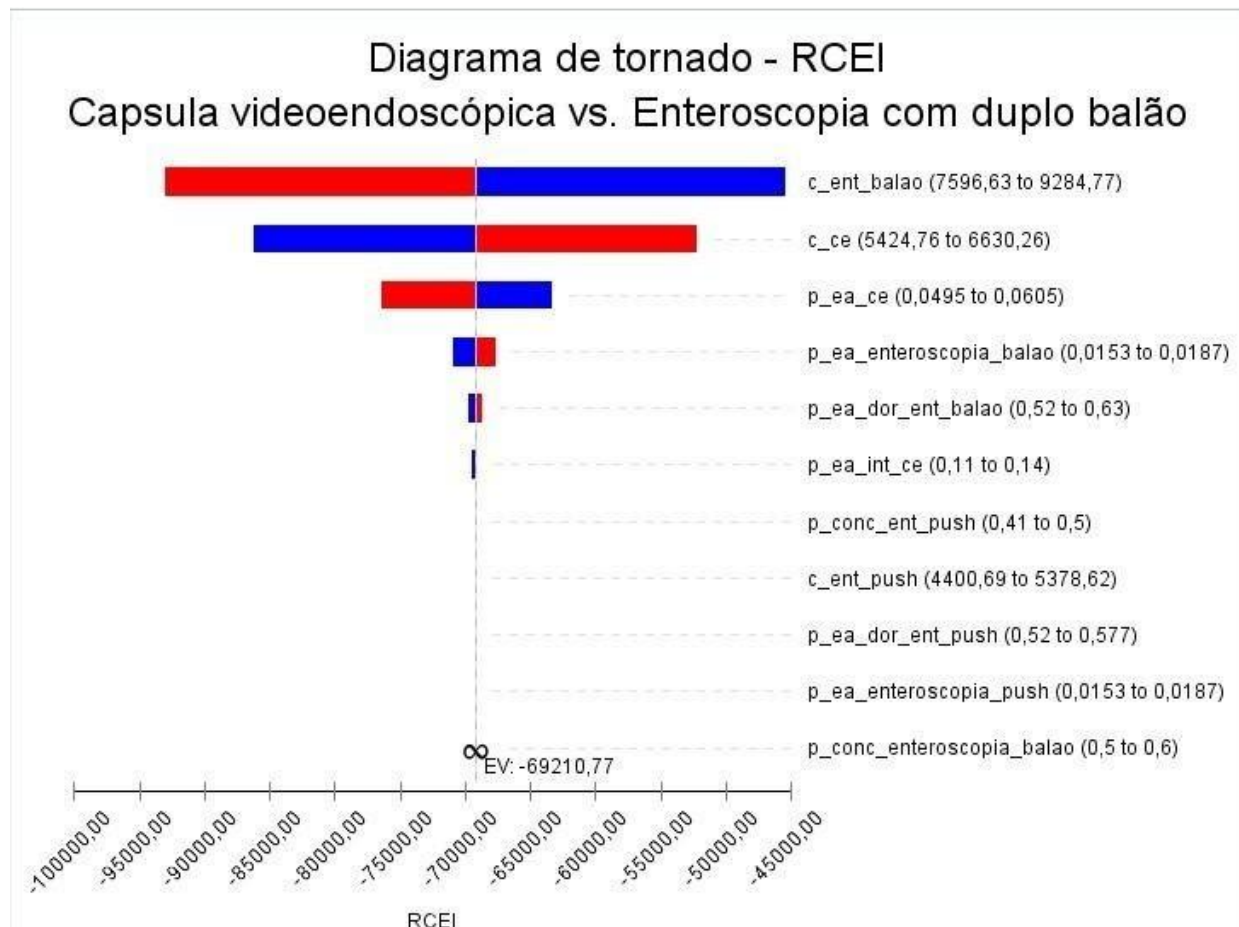
Já na comparação da enteroscopia por “push” o custo incremental resultante desta análise foi de R\$ 7.973,82. Os resultados das análises de sensibilidade univariadas mostraram que as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram:

- **Custo da capsula endoscopia (*c\_ce*):** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado diminuiria e resultaria em uma RCEI de R\$ 3.583,90. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI aumentaria para R\$ 12.279,40.
- **Custo da enteroscopia por “PUSH” (*c\_ent\_push*):** Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado aumentaria e resultaria em uma RCEI de R\$ 4.404,62. Considerando-se o valor máximo do parâmetro, a RCEI aumentaria para R\$ 11.458,61.



**FIGURA 4: DIAGRAMA DE TORNADO DA CÁPSULA ENDOSCÓPICA VS. ENTEROSCOPIA COM DUPLO BALÃO, APRESENTADO PELO PROPONETE**

- **Probabilidade de conclusividade da enteroscopia por PUSH (p\_conc\_ent\_push):**  
 Considerando-se o valor mínimo do parâmetro, o resultado diminuiria e resultaria em uma RCEI de R\$ 6.013,04. Considerando-se o limite máximo, a RCEI aumentaria para R\$ 11.648,35.



**FIGURA 5: DIAGRAMA DE TORNADO DA CÁPSULA ENDOSCÓPICA VS. ENTEROSCOPIA POR "PUSH", APRESENTADO PELO PROPONETE**

## 12.2- Análise crítica da avaliação econômica

Não há descrição do software utilizado para realização da avaliação econômica. Na figura 26 do documento há uma representação gráfica do modelo utilizando o Treeage inc.

O estudo foi realizado na perspectiva da saúde suplementar, genericamente, com estimativa de custos da CBHPM. Não estão contempladas variações nas estimativas de custos que representem a gama de valores plausíveis praticados na saúde suplementar, em operadoras específicas.

A AES apresentada utiliza dados secundários para caracterização da efetividade das tecnologias comparadas. Entretanto, foram utilizados dados de apenas dois estudos de revisão sistemática (10,22). Tais revisões datam de 2005 e 2006 respectivamente. Após esse período foram publicadas novas revisões, que foram inclusas nesse PTC, e poderiam



corroborar trazendo maior robustez à AES (18,28–30) Além disso, não há uma descrição de como foi feita a busca na literatura, a seleção dos artigos, os métodos de identificação e síntese dos estudos relevantes. Embora os estudos usados no embasamento da efetividade (diagnostic yield) sejam mencionados no relatório original, não há clareza no critério usado para se eleger um estudo em particular como fonte de informação para a efetividade. As referências para efetividade da cápsula endoscópica em comparação à enteroscopia push são variáveis na literatura.

Na apresentação dos resultados, os autores não apresentam uma tabela com os dados de efetividade (valores, intervalos, distribuições e referências). Não há descrição de métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas. Além disso, há assimetria na seleção dos recursos considerados para cada comparador na composição dos custos associados a cada um deles. O exemplo mais marcante é a proporção de uso de TC de abdome de 40% no grupo cápsula endoscópica versus 100% nos demais comparadores. Isso não está justificado no relatório original, de modo que é uma forma de "inflar" os custos das modalidades de enteroscopia, o que afeta a sua comparação à cápsula, com tendência a melhorar a RCI da cápsula.

Os diferentes estudos (tanto inclusos como não inclusos na AES apresentada), apresentam diferentes taxas de efetividade, ou seja, de capacidade diagnóstica tanto da CE quanto dos comparadores. Assim a análise de sensibilidade deveria utilizar esses diferentes valores e suas medidas de intervalo.

Não há discussão em relação às limitações do estudo, a generalização dos achados. Além disso, os autores não comparam os resultados da AES com as publicações de AES para CE disponíveis na literatura (18,25).

Uma avaliação econômica publicada (25) avalia o impacto econômico quando a CE é utilizada na complementação da enteroscopia. Nesse estudo, o RCEI para os 50% dos casos onde haveriam indicações da CE seria de US\$763.000,00. A tabela de RCEI recalculada (tabela 11), o valor para RCEI de R\$7.854,35,00 por ponto de incremento % no rendimento diagnóstico é de difícil valoração. Afinal, o que seria caro ou barato para se comprar um ponto percentual de aumento no rendimento diagnóstico?



For Scenario With 50% of PE Procedures Complemented With CE			
Variable	Base Case Value	Sensitivity Analysis Value	Budget Impact
Base case			\$762,900
<b>Complication</b>			
Capsule retention	1.4%	6%	\$949,000
Technical failure	0%	3.7%	
Percentage of retentions resolved surgically	58.7%	100%	\$805,000
<b>Cost of device</b>			
+15%	\$600	\$690	\$828,100
-15%		\$510	\$697,700

Abbreviations: CE, capsule endoscopy; N/A, not available; PE, push enteroscopy.

**FIGURA 6: RESULTADOS DA ATS - ONTÁRIO**

### 13. ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A AIO apresentada foi realizada simulando o impacto financeiro da incorporação da cápsula endoscópica PILLCAM® como primeira opção, após não confirmação do diagnóstico através da endoscopia alta e/ou colonoscopia de sangramento gastrointestinal de origem obscura., sob perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

O cálculo da população foi feito utilizando a taxa de cobertura da ANS, bem como, a prevalência de sangramento gastrointestinal, onde destes apenas 5% são de origem obscura. Dos pacientes com origem obscura, apenas 10% possuem diagnóstico confirmado através dos primeiros procedimentos diagnósticos (endoscopia alta e/ou colonoscopia).

O cenário projetado com a utilização da CE considerou dados apresentados pelo fabricante quanto à sua incorporação no mercado. Não foram considerados diferentes cenários para a AIO, o que seria interessante, já que pode haver restrições a ampla disseminação da nova tecnologia. Não foram descritos subgrupos, nem qualquer restrição. As contraindicações à CE devem ser consideradas nas restrições, assim como a falta de acesso ao método.

Para o cálculo dos custos, foram considerados apenas os custos relacionados à realização dos procedimentos. Não foram considerados os custos dos eventos adversos. Entretanto, se considerados esses custos, haveria uma redução ainda maior dos valores

incrementais, já que a CE apresenta menores taxas de complicações que os demais métodos endoscópicos.

Os valores de custo anual tanto no cenário referência quando no cenário com a CE não correspondem aos cálculos refeitos utilizando os mesmos números de população e custos apresentados pelos autores. São apresentadas 2 tabelas (20 e 21) com custo anual por paciente no impacto orçamentário.

Foi elaborado um novo cálculo de AIO já que o apresentado pelo proponente não descrevia os custos anuais para a saúde suplementar nos diferentes anos. O custo total no cenário referência em 1 ano é de R\$16,294,078.82 em 2021 e de R\$ 16,775,252.47 em 2025. No cenário da CE como primeira opção, os valores são R\$ 15,886,635.44 e R\$ 14,677,875.38 respectivamente. Os valores correspondentes para o impacto orçamentário incremental são de (-) R\$407,443.38 em 2021 e (-) R\$ 2,097,377.09 em 2025 na comparação do cenário CE como primeira escolha com o cenário de referência (sem adoção da CE). Realizou-se uma análise de um terceiro cenário incluindo a necessidade de realização de enteroscopia complementar pós cápsula endoscópica em 30% dos casos, cujo impacto incremental em 1 ano é de R\$2,364,031.99 e em 5 anos de R\$ 11,272,101.95.

O terceiro cenário considera situação não prevista pelo solicitante da necessidade de, numa percentagem de pacientes, após a realização da CE, ser indicado novamente a enteroscopia, para realizar procedimento terapêutico. Essa necessidade se deve aos casos nos quais a CE diagnostique lesões passíveis de tratamento por enteroscopia (6, 7, 10 e 11). A taxa de 30% considerou os dados da literatura e também a experiência de especialistas.

**TABELA 13: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL RECALCULADO**

Período	Cenário Referência	Impacto Orçamentário Total		
		CE primeira opção	CE após repetição endoscopia/colonosopia	CE com enteroscopia após
2021	16,294,078.82	15,886,635.44	16,153,202.59	18,658,110.80
2022	16,423,359.02	15,602,006.80	16,139,371.10	18,816,714.29
2023	16,546,648.31	15,305,371.21	16,117,468.60	18,968,616.32
2024	16,663,829.79	14,997,072.88	16,087,537.65	19,113,671.26
2025	16,775,252.47	14,677,875.38	16,050,070.58	18,418,157.68
Total	82,703,168.40	76,468,961.71	80,547,650.52	93,975,270.36

**TABELA 14: IMPACTO INCREMENTAL TOTAL RECALCULADO**

Período	Impacto Incremental Total		
	CE primeira opção x Cenário Referência	CE após repetição endoscopia/colonosopia x Cenário Referência	Cenário Alternativo 3 x Cenário Referência
2021	-407,443.37	-140,876.23	2,364,031.99
2022	-821,352.21	-283,987.92	2,393,355.28
2023	-1,241,277.09	-429,179.70	2,421,968.02
2024	-1,666,756.90	-576,292.14	2,449,841.46
2025	-2,097,377.09	-725,181.89	1,642,905.21
Total	-6,234,206.69	-215,5517.88	11,272,101.95

Não está suficientemente relatado nos estudos de avaliação econômica (ACE e AIO) como foi estimado o consumo de recursos para determinação dos componentes de custo de cada uma das alternativas consideradas. Não está claro se o consumo de recursos foi estimado com base em estudo prévio ou na opinião de especialista. Isso está claro para os custos relacionados aos eventos adversos, que foram estimados a partir da opinião de especialistas, porém isso não está informado para os custos dos procedimentos diagnósticos.

Não foram feitas análises de incertezas do modelo. Uma das incertezas seria da curva de difusão da nova tecnologia. Além disso, o custo da nova tecnologia poderá sofrer alteração com novas marcas de cápsula disputando mercado. Não foram realizadas análises de sensibilidade por cenários. Um cenário extremo, com incorporação da cápsula endoscópica para toda a população- alvo desde o primeiro poderia ser apresentado.

#### **14. ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO**

Dentre as técnicas diagnósticas atualmente disponíveis para identificação do sangramento oculto intestinal, a CE é a técnica menos invasiva. Não há necessidade de anestesia ou sedação e, após a ingestão da cápsula, o paciente pode desempenhar normalmente a maioria de suas atividades. Essas características, somadas ao fato de que a técnica apresenta um bom perfil de tolerabilidade, conferem maior comodidade ao paciente. Assim, do ponto de vista do paciente, é provável que a implementação da cápsula endoscópica não apresente barreiras.

Quando aos profissionais habilitados, os endoscopistas já possuem familiaridade com as imagens fornecidas pela cápsula. Apenas um treinamento relacionado ao software parece ser necessário. Não há necessidade de equipamentos de grandes dimensões e além disso, o custo não é superior às tecnologias ressarcidas atualmente, tanto a enteroscopia com balão quanto à intra-operatória.

É importante destacar que o exame com a cápsula endoscópica apresenta limitações importantes, tais como a qualidade da visualização fornecida, tendo em vista que alguns estudos têm relatado que o duodeno não é efetivamente visualizado (33). A área de superfície visualizada em cada imagem também pode variar, dependendo da orientação da cápsula para as paredes do lúmen; do estado de expansão ou contração do lúmen devido ao peristaltismo;

do design ótico da cápsula (34). Ademais, as lesões identificadas são incapazes de serem retiradas, examinadas ou submetidas à biópsia no momento da passagem da CE, tampouco podem passar por intervenção terapêutica (33).

## **15. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES**

A CE é indicada quando a suspeita da origem do sangramento oculto é de localização em intestino delgado, após exclusão de outros locais de origem do mesmo pelos métodos endoscópicos e colonoscópicos. Os resultados dos ensaios clínicos que avaliaram o rendimento diagnóstico da cápsula endoscópica, apresentados nesta revisão, sugerem que a CE pode ser uma técnica superior à enteroscopia por push e outras técnicas convencionais quanto ao diagnóstico do sangramento do intestino delgado. Contudo, esses resultados dependem, em grande parte, das características dos pacientes incluídos nos estudos e dos critérios utilizados pelos investigadores para classificar os resultados como positivos ou negativos.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do enteroscopia do intestino delgado por cápsula endoscópica para diagnóstico de pacientes com sangramento gastrointestinal obscuro é baseada em estudos de revisão sistemática e metanálise e ensaios clínicos e grau de recomendação moderado.

Quanto à avaliação econômica, há ressalvas quanto a incerteza sobre a tradução do ganho de acurácia diagnóstica em benefício clínico e quanto às incertezas sobre o ser ou não "cost-saving" às custas de tomografias de abdome evitadas.

Com base no acima exposto, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, a incorporação da tecnologia no rol da ANS é:

☐ Recomendada

☐ Não recomendada

☒ Recomendada com ressalvas.

## 16. REFERÊNCIAS

1. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265–87.
2. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Medical Position Statement on Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1694–6.
3. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison EM, Decker AG, Fleischer DE, et al. Double-Balloon Enteroscopy and Capsule Endoscopy Have Comparable Diagnostic Yield in Small-Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol H*. 2008;6(6):671–6.
4. Okazaki H, Fujiwara Y, Sugimori S, Nagami Y, Kameda N, Machida H, et al. Prevalence of mid-gastrointestinal bleeding in patients with acute overt gastrointestinal bleeding: multi-center experience with 1,044 consecutive patients. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):550–5.
5. Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N. ICCE Consensus for Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy*. 2005;37(10):1046–50.
6. Shinozaki S, Yano T, Sakamoto H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding After Negative Double-Balloon Endoscopy. *Digest Dis Sci*. 2015;60(12):3691–6.
7. Committee A, Chauhan SS, Manfredi MA, Dayyeh BK, Enestvedt BK, Fujii-Lau LL, et al. Enteroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(6):975–90.
8. Akerman PA, Cantero D. Spiral Enteroscopy and Push Enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2009;19(3):357–69.

9. Kalra AS, Walker AJ, Benson ME, Soni A, Guda NM, Misha M, et al. Comparison of Capsule Endoscopy Findings to Subsequent Double Balloon Enteroscopy: A Dual Center Experience. *Diagnostic Ther Endosc.* 2015;2015:1–5.
10. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Non-Stricturing Small Bowel Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterology.* 2006;101(5):954–64.
11. Alexander JA, Leighton JA. Capsule endoscopy and balloon-assisted endoscopy: competing or complementary technologies in the evaluation of small bowel disease? *Curr Opin Gastroen.* 2009;25(5):433–7.
12. Coelho J, do Amaral A, Catizane T, Coelho R. ESTUDO DESCRITIVO SOBRE A IMPORTÂNCIA DO USO DA CÁPSULA ENDOSCÓPICA NA PESQUISA DE SANGRAMENTOS OBSCUROS EM PACIENTES DA CLÍNICA GASTROCENTER EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS – BRASIL. *REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS MÉDICAS.* 2018;2(1):29–37.
13. Gerson LB. Small Bowel Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2017;27(1):171–80.
14. de de em Saúde B. CÁPSULA ENDOSCÓPICA PARA O DIAGNÓSTICO DE SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL OBSCURO E DOENÇA DE CROHN. 2011;
15. S.L. T, J.A. L, G.I. L, D.E. F, A.K. H, R.I. H, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterology.* 2005;100(11):2407–18.
16. Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol.* 2008;43(6):434–40.

17. N.B. M, Jawaid S, Foley A, Han S, Patel K, Maranda L, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of early video capsule endoscopy with standard of care in the approach to nonhematemesis GI bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2019;89(1):33-43.e4.
18. Li XL, Shen JT, Li YP, Tang CW, Huang LB, Li CC, et al. Capsule endoscopy in diagnosis of small bowel diseases: A health technology assessment. *J Evidence-based Medicine*. 2014;7(2):84–102.
19. de LA, Vahedi K, Edery J, Tiah D, Fery-Lemonnier E, Cellier C, et al. Capsule Endoscopy or Push Enteroscopy for First-Line Exploration of Obscure Gastrointestinal Bleeding? *Gastroenterology*. 2007;132(3):855–62.
20. Neu B, Ell C, May A, Schmid E, J.-F. R, Hagenmüller F, et al. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding: Results from a German multicenter trial. *Am J Gastroenterology*. 2005;100(8):1736–42.
21. Leighton JA, Triester SL, Sharma VK. Capsule Endoscopy: A Meta-Analysis for Use with Obscure Gastrointestinal Bleeding and Crohn’s Disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2006;16(2):229–50.
22. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, M.A. B, Cipolletta L. Meta-analysis: Capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2005;22(7):595–604.
23. D.S. S, S.C. H, A.N. B, K.A. W, Burtin P, Parent J, et al. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2015;29(2):85–90.
24. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2002;34(9):685–9.



25. Palimaka S, Blackhouse G, Goeree R. Capsule Endoscopy in the Assessment of Obscure Gastrointestinal Bleeding: An Economic Analysis. *Ont Heal Technology Assess Ser.* 2015;15(2):1–32.
26. B.-Q. W, G.-B. S, W.-H. L, S.-S. N, B.-Q. Z. Double balloon enteroscopy vs capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World Chin J Dig.* 2013;21(35):4060–5.
27. N.B. M, S.A. J, Foley A, Patel K, A.H. R, Han S, et al. Results of an ongoing randomized controlled trial comparing the diagnostic efficiency of early deployment of video capsule versus standard of care for the management of non-hematemesis gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(5):AB292.
28. Chen X, Ran Z-H, Tong J-L. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroentero.* 2007;13(32):4372–8.
29. C.W. T, E.J. K, van S.V. Z, P.B.F. M. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: An updated meta-analysis. *J Gastroen Hepatol.* 2011;26(5):796–801.
30. Brito H, Ribeiro I, de Moura D, Bernardo W, Chaves D, Kuga R, et al. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(12):400–21.
31. Nguyen N, Lim K, J.E. B, Shoeman M, Mahesh V, Tippet M. A prospective randomised study on outcomes of a single-session combined balloon and capsule enteroscopies against capsule endoscopy alone in the management of obscure overt gastrointestinal (GI) bleeding. *J Gastroen Hepatol.* 2016;31(S3):50.

32. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Delvaux M, Gay G, Lamouliatte H, et al. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: A prospective, multicenter study. *Endoscopy*. 2014;46(7):591–7.
33. Z. L, R. G, C. X, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:280–286.
34. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn’s disease. *Am J Gastroenterology*. 2006;101:2218–22.

## 17. ANEXO - CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Anexo 1: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

### *QUADRO 1- CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (REVISÕES SISTEMÁTICAS).*

<b>Título (autor, ano)</b>  1	2010 -Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: An updated meta-analysis - Christopher W Teshima, Ernst J Kuipers, Sander Veldhuyzen van Zanten and Peter B F Mensink
<b>Objetivo</b>	Comparar a CE com enteroscopia por duplo balão (EDB) para diagnóstico da sangramento gastrointestinal oculto (SGIO)
<b>Busca (estratégia, data)</b>	Bancos de dados eletrônicos PubMed, MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library até 1 de janeiro de 2010. Os critérios para inclusão foram estudos publicados de qualquer desenho que comparassem EDB e CE nos mesmos pacientes com HDO (tanto abertos quanto ocultos)
<b>Estudos incluídos (n parciais e total)</b>	10 estudos
<b>Participantes</b>	651 total
<b>Intervenções</b>	CE versus enteroscopia
<b>Desfechos principais</b>	Eficácia diagnóstica dos exames

Resultados / medidas de efeito por desfecho	<p>O rendimento diagnóstico combinado para CE foi de 61,7% (intervalo de confiança de 95% [IC] 47,3-76,1) e para EDB foi de 55,5% (IC 95% 48,9-62,1).</p> <p>A análise de subgrupos do rendimento diagnóstico da EDB realizada após um CE previamente positivo foi calculada apenas a partir dos estudos que forneceram dados suficientes. Entre estes o rendimento diagnóstico combinado foi de 75,0% (IC95% 60,1-90,0) e a razão de chances para o rendimento de EDB realizada após um CE previamente positivo em comparação com o de EDB realizado em todos os pacientes foi de 1,79 (IC95% 1,09-2,96; P = 0,02)</p>
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	START – menor 10, maioria acima de 15
Conclusão dos autores	A CE e a EDB fornecem rendimentos diagnósticos semelhantes em pacientes com SGIO. No entanto, o rendimento diagnóstico da EDB é significativamente maior quando realizado em pacientes com CE positivo.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	Alta, AMSTAR 10
Observações	O estudo confirma que o algoritmo de diagnóstico para HIO deve, na maioria dos casos, começar com EC, especialmente entre pacientes com sangramento oculto, principalmente devido à natureza relativamente não invasiva da EC em comparação à enteroscopia e porque o rendimento de EDB é significativamente aumentado quando guiado por um estudo utilizando cápsula previamente positivo.

<b>Título (autor, ano)</b>  2	2018 - Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta analysis. Hécio Pedrosa Brito, Igor Braga Ribeiro, Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Wanderley Marques Bernardo, Dalton Marques Chaves, Rogério Kuga, Ethan Dwane Maahs, Robson Kiyoshi Ishida, Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura
Objetivo	Comparar a precisão diagnóstica da videoendoscopia por cápsula (CE) e da enteroscopia com balão duplo (EDB) nos casos de sangramento gastrointestinal obscuro (SGIO) de origem vascular.
Busca (estratégia, data)	Os bancos de dados virtuais MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BVS) e Cochrane / CENTRAL foram pesquisados para estudos datados antes de 2017
Estudos incluídos (n parciais e total)	17 estudos (1477 lesões) foram incluídos
Participantes	1477 lesões, 1467 pacientes
Intervenções	1722 CE e 1428 EDB
Desfechos principais	Porcentagem de diagnóstico, especificidade, sensibilidade
Resultados / medidas de efeito por desfecho	864 (58,5%) foram diagnosticadas por CE e 613 (41,5%) foram diagnosticadas por EDB. A probabilidade pré-teste de sangramento de origem vascular foi de 54,34%. A sensibilidade do EDB foi de 84% (IC95%: 0,82-0,86; heterogeneidade: 78,00%) e a especificidade foi de

	92% (IC95%: 0,89-0,94; heterogeneidade: 92,0%). Para EDB, a razão de verossimilhança positiva foi de 11,29 (IC95%: 4,83-26,40; heterogeneidade: 91,6%) e a razão de verossimilhança negativa foi de 0,20 (IC 95%: 0,15-0,27; heterogeneidade: 67,3%). Realizar EDB após EC aumentou o rendimento diagnóstico da lesão vascular em 7%, de 83% para 90%.
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	A maioria dos estudos (treze) teve um baixo risco de viés. Em 3 estudos, a EDB foi realizada após o EDB, o que poderia introduzir viés na via utilizada (antegrada / retrógrada). QUADAS2 revelou que a maioria dos estudos não apresentou viés
Conclusão dos autores	Em conclusão, a precisão diagnóstica da detecção de sangramento do intestino delgado a partir de uma fonte vascular é maior com o uso de um CE isolado em comparação com EDB isolado. No entanto, o uso concomitante aumenta a taxa de detecção da fonte de sangramento.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	AMSTAR 2 11
Observações	Estudo mais recente, feita por pesquisadores brasileiros.

**Título (autor, ano)**

3

2005 - A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding. Stuart L. Triester, Jonathan A. Leighton, Grigoris I. Leontiadis, David E. Fleischer, Amy K. Hara, Russell I. Heigh, Arthur D. Shiff, and Virender K. Sharma.

Objetivo	avaliar o rendimento dos achados do intestino delgado com CE em pacientes com SGIO em comparação com outras modalidades usando meta-análise.
Busca (estratégia, data)	Bancos de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Trials até abril de 2005
Estudos incluídos (n parciais e total)	14 comparados com enteroscopia por push e 6 com outras modalidades que não são de interesse desse PTC (enteroscopia cirurgica, radiografia bario, angiografia)
Participantes	376
Intervenções	CE versus enteroscopia por push
Desfechos principais	foram calculados o rendimento incremental (I) (rendimento de CE – rendimento da modalidade comparativa) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) do CE sobre as modalidades comparativas.
Resultados / medidas de efeito por desfecho	O rendimento de achados clinicamente significativos foi de 56% para CE versus 26% para enteroscopia por push, com um rendimento incremental de 30% ( $p < 0,00001$ , IC 95% = 21-38%).
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	Não avaliada com escore específico

Conclusão dos autores	O CE é superior à enteroscopia por push e à radiografia de bário no intestino delgado para diagnosticar patologia clinicamente significativa do intestino delgado em pacientes com SGIO. Nas populações estudadas, o IY do CE sobre enteroscopia por push e radiografia de bário no intestino delgado para achados clinicamente significativos é $\geq 30\%$ , principalmente devido à visualização de lesões vasculares e inflamatórias adicionais pelo CE.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2) /	AMSTAR2 8
Observações	Estudo um pouco mais antigo, mas interessante

<b>Título (autor, ano)</b> 4	2005, Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. R. MARMO, G. ROTONDANO, R. PISCOPO, M. A. BIANCO L. CIPOLLETTA
Objetivo	Determinar o rendimento diagnóstico e a segurança da enteroscopia de cápsula versus modalidades diagnósticas alternativas (como enteroscopia por push, acompanhamento do intestino delgado ou enteróclise) em pacientes com doenças do intestino delgado.
Busca (estratégia, data)	MEDLINE, EMBASE / Excerpta Medica, Current Contents e Cochrane Library usando 'endoscopia por cápsula' ou 'endoscopia por cápsula sem fio' ou 'enteroscopia por cápsula' como termos de pesquisa, 1966 a 2005



Estudos incluídos (n parciais e total)	27 incluídos e selecionados 17, sendo 9 para sangramento oculto
Participantes	526 (229 sangramento oculto)
Intervenções	CE versus EP e EDB,
Desfechos principais	Acurácia diagnóstica, diferenças de taxa ponderada (RD), odds ratio (OR) e o número necessário para diagnosticar (NND) com IC de 95% para cada. Evento adverso.
Resultados / medidas de efeito por desfecho	<p>Na análise de subgrupos de estudos de SGIO (Figura 3), o DRD combinado foi de 36,9% (IC95% 29,6-44,1) (<math>P &lt; 0,0001</math>). Todos os estudos, exceto um, tiveram a push enteroscopia como investigação comparadora. A CE aumenta significativamente a probabilidade de um achado positivo nesses pacientes em comparação com a enteroscopia por push (OR 4,3, IC 95% 3,1-6,0) (<math>P &lt; 0,001</math>). O NND calculado para este subgrupo foi 3 (IC 95% 3-5). O viés de publicação foi de 146.</p> <p>Evento adverso: houve 15 eventos adversos relacionados à CE (5,2%, IC 95% 2,9-8,4), 2 retenções. 1 evento adverso na EP</p>
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	Risco de viés dos estudos descrito pelos autores
Conclusão dos autores	a vantagem diagnóstica da CE sobre todas as outras modalidades diagnósticas atuais é tal que a CE deve ser considerada o

	procedimento de escolha na avaliação de pacientes com sangramento obscuro
Qualidade da revisão (AMSTAR 2) /	AMSTAR2 7
Observações	Nesse estudo foram considerados os eventos adversos,

<b>Título (autor, ano)</b> 5	2006 Capsule Endoscopy: A Meta-Analysis for Use with Obscure Gastrointestinal Bleeding and Crohn's Disease. Jonathan A. Leighton,T, Stuart L. Triester, Virender K. Sharma.
Objetivo	comparar os achados do intestino delgado com o uso de CE com os achados com o uso de outros métodos em pacientes que apresentavam SGIO. Definir com mais precisão o benefício da CE nessas condições.
Busca (estratégia, data)	banco de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials, até abril de 2005, pesquisa minuciosa na literatura por estudos prospectivos que compararam a EC com métodos alternativos para avaliação do intestino delgado em pacientes que tiveram SGIO
Estudos incluídos (n parciais e total)	8 estudos (39 revisados)
Participantes	396

Intervenções	CE versus enteroscopia push
Desfechos principais	Rendimento diagnóstico
Resultados / medidas de efeito por desfecho	O rendimento de CE para todos os achados foi de 63% versus 28% para enteroscopia por push, com um rendimento incremental de 35% (P b.001; IC 95%, 26% - 43%) e um NNT de 3 (IC 95%, 2-4)
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	Selecionados somente trials prospectivos randomizados. Qualidade dos estudos não avaliado.
Conclusão dos autores	Neste estudo, a CE foi superior à enteroscopia por push e à radiografia do intestino delgado para diagnosticar pacientes com SGIO, e seu rendimento pode ser comparável à endoscopia intraoperatória. O rendimento incremental de EC sobre enteroscopia por push e radiografia de bário é superior a 30% para achados clinicamente significativos.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2) /	AMSTAR 2 7
Observações	

<b>Título (autor, ano)</b>  6	2007 A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. Xiang Chen, Zhi-Hua Ran, Jin-Lu Tong
Objetivo	Comparar o rendimento diagnóstico da endoscopia em cápsula (CE) com o da enteroscopia com balão duplo (EDB).
Busca (estratégia, data)	Pubmed, Embase, Elsevier ScienceDirect, o China Academic Journals Full-text Database e Cochrane Controlled Trials Register foram pesquisados para os ensaios comparando o rendimento de CE com o de EDB. 1997 a fev 2007
Estudos incluídos (n parciais e total)	8 estudos (de 10 avaliados)
Participantes	277
Intervenções	CE versus EDB
Desfechos principais	A medida de resultado foi odds ratio (OR) do rendimento diagnóstico
Resultados / medidas de efeito por desfecho	Os resultados da metanálise indicaram que não houve diferença entre o rendimento de CE e EDB [170/277 vs 156/277, OR 1,21 (IC 95%: 0,64-2,29)].  Com base na subanálise, o rendimento de CE foi significativamente maior que o da enteroscopia com balão duplo sem combinação de abordagens de inserção oral e anal [137/219 vs 110/219, OR 1,67 (IC 95%: 1,14-2,44), P < 0,01)

Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	Descrito os critérios de randomização, sendo 5 cegos. Não foram avaliados a qualidade dos estudos
Conclusão dos autores	Com a combinação de abordagens oral e anal, o rendimento da EDB pode ser pelo menos tão alto quanto o da CE. As decisões tomadas em relação à abordagem inicial devem depender do status físico do paciente, disponibilidade de tecnologia, preferências do paciente e potencial para endoscopia terapêutica.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2) /	AMSTAR2 8
Observações	Estudo comparou o rendimento diagnóstico considerando somente a endoscopia oral com ou sem a associação da inserção anal

**QUADRO 2: CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS (ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS).**

<b>Título (autor, ano)</b>	2016 - A prospective randomised study on outcomes of a single-session combined balloon and capsule enteroscopies
----------------------------	--

7	<p>against capsule endoscopy alone in the management of obscure overt gastrointestinal (GI) bleeding Authors: Nam Nguyen; Kenneth Lim; Jenna e Burgess; Mark Shoeman; Venkat Mahesh; Marcus Tippet</p>
Objetivo	Comparar os resultados das enteroscopias combinadas de balão e cápsula única de sessão única (CSBE_CE) com a endoscopia convencional de cápsula (CE) para o tratamento de pacientes com sangramento GI obscuro.
População (características clínicas e demográficas)	40 pacientes (66,4 ± 2,0 anos; 20 M: 20 F) que foram encaminhados para CE para investigar sangramento GI obscuro e obscuro foram randomizados
Intervenção	CE versus EDB
Comparador	EDB
Desfechos/ aferição	Diagnostico do sangramento oculto, exame completo
Resultados/medidas de efeito por desfecho	Estudos incompletos foi maior no grupo CE (4/20) do que no grupo EDB (0/20; P = 0,04). O rendimento diagnóstico foi comparável entre os grupos EDB (16/20) e CE (15/20; P> 0,05).
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	Baixo risco de bias
Observações	Autores concluem como EDB ser superior por permitir biópsias

<b>Título (autor, ano)</b>  8	2018, A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding Natsuhiko Kameda, Kazuhide Higuchi, Masatsugu Shiba, Hirohisa Machida, Hirotohi Okazaki, Hirokazu Yamagami, Tetsuya Tanigawa, Kenji Watanabe, Toshio Watanabe, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Nobuhide Oshitani, and Tetsuo Arakawa
Objetivo	comparar prospectivamente a eficácia clínica da CE e EDB
População (características clínicas e demográficas)	32 pacientes, 13 M, 19F, média etária 62,4 anos
Intervenção	CE
Comparador	EDB (realizado por via anterógrada e retrógrada, repetido 2x)
Desfechos/ aferição	diagnóstico, rendimento diagnóstico dos dois métodos e resultados clínicos.
Resultados/medidas de efeito por desfecho	A CE revelou achados anormais em 29 (90,6%) dos 32 pacientes. A CE detectou definitiva ou provavelmente as fontes de sangramento em 23 (71,9%). O CE produziu achados mais anormais que o EDB (CE 90,6%, EDB 65,6%) (P = 0,032)
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0)	Baixo risco de viés

para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	
Observações	Possibilidade de biópsia em 13 casos,

<b>Título (autor, ano)</b>	2019, A randomized controlled trial comparing efficacy of early videocapsule endoscopy with standard of care in the approach to non hematemesis GI bleeding. Neil B. Marya, MD, Salmaan Jawaid, MD, Anne Foley, BA, Samuel Han, MD, Krunal Patel, MD, Louise Maranda, PhD, Daniel Kaufman, MD, Kanishka Bhattacharya, MD, Christopher Marshall, MD, Joseph Tennyson, MD, David R. Cave, MD, PhD
Objetivo	avaliar os benefícios da implantação de uma cápsula de vídeo logo após a admissão no manejo de pacientes que apresentam melena, hematoquesia ou anemia grave em comparação com o manejo padrão do tratamento.
População (características clínicas e demográficas)	Pacientes com Sangramento GI não hematêmese. 55% homens, média 67 anos
Intervenção	Randomizado CE
Comparador	Endoscopia superior, endoscopia em cápsula e ou colonoscopia
Desfechos/ aferição	Taxa de localização do sangramento



Resultados/medidas de efeito por desfecho	Uma fonte de sangramento foi localizada em 64,3% dos pacientes no braço da cápsula inicial e em 31,1% dos pacientes no braço de tratamento padrão
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	Baixo risco de viés pelo QUADAS 2
Observações	Não comparou com enteroscopia

<b>Título (autor, ano)</b>  12	2014 Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study. Gabriel Rahmi, Elia Samaha, Kouroche Vahedi, Michel Delvaux, Gérard Gay, Hervé Lamouliatte, Bernard Filoche, Jean-Christophe Saurin, Thierry Ponchon, Marc Le Rhun, Dimitri Coumaros, Philippe Bichard <sup>9</sup> , Thibault Manière, Emilie Lenain, Gilles Chatellier, Christophe Cellier
Objetivo	O objetivo deste estudo foi avaliar o risco de ressangramento após terapia endoscópica para SGIO detectadas por vídeo cápsula enteroscopia (CE).

População (características clínicas e demográficas)	183 pacientes, 62% homens, média etária 67 anos
Intervenção	CE
Comparador	EDB
Desfechos/ aferição	Taxa de ressangramento
Resultados/medidas de efeito por desfecho	Total ressangramento 35%. Os pacientes tratados durante a EDB para uma lesão com baixa probabilidade de sangramento no CE apresentaram maiores taxas de ressangramento do que aqueles com alta probabilidade de sangramento (HR 1,87, IC 95% 0,94 - 3,37; P = 0,07).
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	Baixo risco de viés QUADAS
Observações	Avaliação do risco de ressangramento de casos diagnosticados por VC. Avaliação dos fatores relacionados ao ressangramento na CE

<b>Título (autor, ano)</b>  13	2015. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding. Dev S Segarajasingam, Stephen C Hanley, Alan N Barkun, Kevin A Waschke, Pascal Burtin, Josée
--------------------------------------	--

Parent, Serge Mayrand, Carlo A Fallon, Gilles Jobin, Ernest G Seidman, Myriam Martel	
Objetivo	Avaliar os rendimentos de diagnóstico e os resultados clínicos a jusante comparando a endoscopia por cápsula de vídeo (CE) com a enteroscopia por push (PE).
População (características clínicas e demográficas)	79 pacientes, 40% mulheres, média etária 68 anos
Intervenção	CE
Comparador	EP
Desfechos/ aferição	Rendimento diagnóstico
Resultados/medidas de efeito por desfecho	O CE apresentou maior rendimento diagnóstico (72,5% versus 48,7%; $P < 0,05$ ), principalmente no intestino delgado distal (58% versus 13%; $P < 0,01$ ). Mais lesões identificadas por CE foram classificadas como possíveis ou certas causas de sangramento (79,3% versus 35,0%; $P < 0,05$ ).
Qualidade metodológica do estudo (Risk of Bias 2.0) para ECR, QUADAS 2 para estudos de acurácia	Baixo risco de viés QUADAS
Observações	Conclui que 79 pacientes, média etária 68 anos 40% mulheres na abordagem CE-first teve uma vantagem diagnóstica significativa sobre a EP-first em pacientes com SGIO,

	especialmente no que diz respeito à detecção de lesões do intestino delgado,
--	--

## Referências

1. C.W. T, E.J. K, S.V. van Z, et al. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: An updated meta-analysis. *J Gastroen Hepatol*. 2011;26:796–801.
2. H.P. B, I.B. R, D.T. de M, et al. VIDEO CAPSULE ENDOSCOPY VS DOUBLE-BALLOON ENTEROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF SMALL BOWEL BLEEDING: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:AB365–AB366.
3. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Non-Stricturing Small Bowel Crohn's Disease. *Am J Gastroenterology*. 2006;101:954–964.
4. R. M, G. R, R. P, et al. Meta-analysis: Capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2005;22:595–604.
5. Leighton JA, Triester SL, Sharma VK. Capsule Endoscopy: A Meta-Analysis for Use with Obscure Gastrointestinal Bleeding and Crohn's Disease. *Gastrointest Endosc Clin North Am*. 2006;16:229–250.
6. Chen X, Ran Z-H, Tong J-L. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroentero*. 2007;13:4372–8.
7. N. N, K. L, J.E. B, et al. A prospective randomised study on outcomes of a single-session combined balloon and capsule enteroscopies against capsule endoscopy alone in the management of obscure overt gastrointestinal (GI) bleeding. *J Gastroen Hepatol*. 2016;31:50.
8. N. K, K. H, M. S, et al. A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol*. 2008;43:434–440.

9. N.B. M, S. J, A. F, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of early video capsule endoscopy with standard of care in the approach to nonhematemesis GI bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2019;89:33-43.e4.
10. A. de L, K. V, J. E, et al. Capsule Endoscopy or Push Enteroscopy for First-Line Exploration of Obscure Gastrointestinal Bleeding? *Gastroenterology.* 2007;132:855–862.
11. B. N, C. E, A. M, et al. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding: Results from a German multicenter trial. *Am J Gastroenterology.* 2005;100:1736–1742.
12. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, et al. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: A prospective, multicenter study. *Endoscopy.* 2014;46:591–597.
13. D.S. S, S.C. H, A.N. B, et al. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol.* 2015;29:85–90.
14. C. E, S. R, A. M, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2002;34:685–689.