VINICIUS LEITE DE CASTRO

**Ecoendoscopia *versus* colangiorressonância magnética nuclear no
diagnóstico da coledocolitíase: revisão sistemática**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Dalton Marques Chaves

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Vinicius Leite de
Ecoendoscopia versus colangiorressonância
magnética nuclear no diagnóstico da coledocolitíase :
revisão sistemática / Vinicius Leite de Castro. --
São Paulo, 2018.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Dalton Marques Chaves.

Descritores: 1.Endossonografia 2.Espectroscopia
de ressonância magnética 3.Coledocolitíase 4.Litíase
5.Revisão 6.Sensibilidade e especificidade

USP/FM/DBD-024/18

“If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants”

Isaac Newton (1676)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me fornecerem acesso a educação de qualidade e constituírem um núcleo familiar sólido, em união com minha irmã.

À minha avó e tia-avó, por me mostrarem o amor puro e verdadeiro.

À minha esposa, pelos ensinamentos, companheirismo e por proporcionar uma nova família em conjunto com nosso filho.

A todos os assistentes e colaboradores do serviço de endoscopia digestiva do HC-FMUSP, pelos ensinamentos e ajuda.

Aos amigos e colegas dessa jornada de residência médica e especializações, pelo companheirismo e por compartilhar momentos de alegria e tristeza.

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

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP
Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte I (ABNT)
/Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira
Funaro, coordenadora ; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro... [et al.].
--3.ed. rev. ampl. mod. - - São Paulo: SIBiUSP, 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	8
Lista de figuras	9
Lista de tabelas	10
Resumo	11
Abstract	12
1 Introdução	13
2 Objetivo	20
3 Métodos	22
3.1 Protocolo e registro	23
3.2 Critérios de elegibilidade	23
3.3 Fontes de pesquisa	24
3.4 Estratégia de busca	24
3.5 Seleção dos estudos	26
3.6 Processo de coleta de dados	26
3.7 Itens da análise	26
3.8 Risco de viés nos estudos individuais.....	27
3.9 Análise estatística	28
3.10 Síntese das medidas	28
3.11 Risco de viés entre os estudos	28
3.12 Análise adicional	29
4 Resultados	30
4.1 Seleção de estudos	31
4.2 Características dos estudos	33

4.3	Riscos de viés nos estudos individuais	36
4.4	Resultados individuais dos estudos	38
4.5	Síntese de resultados	39
4.6	Riscos de viés entre os estudos	41
4.7	Análise adicional	42
5	Discussão	44
6	Conclusão	52
	Referências	54
	Anexos	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS¹

ALT	Alanina-amino-transferase
ASGE	Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature</i>
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CRMN / MRCP	Colangiorressonância Magnética Nuclear
DP	Desvio Padrão
EMBASE	<i>Excerpta mMedica dataBASE</i>
FN	Falso Negativo
FP	Falso Positivo
GGT	Gama-glutamil-transferase
IC	Intervalo de Confiança
IDUS	Ultrassom Intraductal
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting items for Systematic Review and Meta-analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RevMan	<i>Review Manager</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCOPUS	Base de Dados da Elsevier
TC	Tomografia Computadorizada
US	Ultrassonografia Transabdominal
USE / EUS	Ecoendoscopia ou Ultrassom Endoscópico
VN	Verdadeiro Negativo
VP	Verdadeiro Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

¹ Algumas abreviaturas e siglas serão mantidas em inglês devido às suas consagrações pelo uso da comunidade médica e científica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Colangiorressonância Magnética Nuclear demonstrando imagem de cálculo em hepatocolédoco distal e dilatação de via biliar extra-hepática.....	17
Figura 2. Ecoendoscopia linear demonstrando imagem arciforme, hiperecogênica, com sombra acústica posterior em colédoco, compatível com coledocolitíase.....	18
Figura 3. Tabela QUADAS-2 utilizada para avaliar o risco de viés e aplicabilidade de estudos diagnósticos.....	27
Figura 4. Estratégia de busca dos estudos.....	32
Figura 5. Forest Plot - Diagnóstico de coledocolitíase na Ecoendoscopia.....	40
Figura 6. Forest Plot - Diagnóstico de coledocolitíase na Colangiorressonância Magnética Nuclear....	40
Figura 7. Curva ROC – Ecoendoscopia e Colangiorressonância Magnética Nuclear no diagnóstico de coledocolitíase.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos.....	34-35
Tabela 2. QUADAS-2: Perguntas e respostas sobre os estudos incluídos.....	36-37
Tabela 3. Desempenho geral da USE e CRMN no diagnóstico da coledocolitíase.....	38
Tabela 4. Desempenho médio e variações da USE e CRMN no diagnóstico de coledocolitíase.....	41
Tabela 5. Metanálise dos estudos selecionados.....	42

RESUMO

Castro VL. *Ecoendoscopia versus colangiorressonância magnética nuclear no diagnóstico da coledocolitíase: revisão sistemática*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Atualmente há falta de consenso quanto à melhor estratégia diagnóstica não invasiva em pacientes com suspeita clínica de coledocolitíase. Duas revisões sistemáticas anteriores não demonstraram diferença estatisticamente significativa para detecção de coledocolitíase entre duas modalidades diagnósticas: Ecoendoscopia e Colangiorressonância Magnética Nuclear (CRMN). Entretanto, após a última revisão, outro estudo foi publicado resultando em um incremento significativo na amostra populacional a ser analisada. **Objetivo:** Comparar os resultados diagnósticos da Ecoendoscopia e da CRMN em pacientes com suspeita clínica de coledocolitíase por intermédio de revisão sistemática. **Métodos:** Realizou-se pesquisa nos bancos de dados eletrônicos da *Medline*, *Embase*, *Cochrane*, *LILACS* e *Scopus* em busca de estudos prospectivos que comparassem a Ecoendoscopia e CRMN na detecção de coledocolitíase, datados anteriormente a setembro de 2017. Todos os pacientes deveriam ter sido submetidos a teste padrão-ouro a fim de confirmação diagnóstica. Os estudos foram submetidos ao *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* para análise de vieses. As variáveis analisadas e comparadas foram sensibilidade, especificidade, prevalência, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. **Resultados:** Foram selecionados oito estudos prospectivos comparando Ecoendoscopia e CRMN no diagnóstico da coledocolitíase. Um total de 538 pacientes foram incluídos na análise. A probabilidade pré-teste para coledocolitíase foi 38,7%. As sensibilidades médias da Ecoendoscopia e da CRMN para detecção de coledocolitíase foram 93,7% e 83,5% respectivamente, e as especificidades foram 88,5% e 91,5%, respectivamente. As probabilidades pós-teste também foram calculadas: valores preditivos positivos de 89% e 87,8%, respectivamente, e valores preditivos negativos de 96,9% e 87,8%. As acurácias foram 93,3% e 89,7%, respectivamente. **Conclusão:** Para a mesma probabilidade pré-teste de coledocolitíase, a Ecoendoscopia demonstra maior sensibilidade e acurácia quando comparada à CRMN.

Descritores: endossonografia; espectroscopia de ressonância magnética; coledocolitíase; litíase; revisão; sensibilidade e especificidade.

ABSTRACT

Castro VL. *Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: a systematic review*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: There is a lack of consensus about the optimal noninvasive strategy for patients with suspected choledocholithiasis. Two previous systematic reviews demonstrated no statistically significant difference between Endoscopic Ultrasound (EUS) and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP) for detection of choledocholithiasis. A recent publication provided new data to be analyzed. **Objective:** To compare the diagnostic results of Endoscopic Ultrasound and Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in choledocholithiasis suspected patients. **Methods:** A systematic review was performed according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses recommendations including all published prospective trials. Medline, Embase, Cochrane, LILACS and Scopus databases were scanned until September 2017. All patients were submitted to a gold-standard method. The selected studies were submitted to Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Aggregated variables such as sensitivity, specificity, prevalence, positive and negative predictive values and accuracy were analyzed. **Results:** A total of eight prospective trials comparing EUS and MRCP including 538 patients were analyzed. The pretest probability for choledocholithiasis was 38.7. The mean sensitivity of EUS and MRCP for detection of choledocholithiasis was 93.7 and 83.5, respectively; the specificity was 88.5 and 91.5, respectively. The positive predictive value was 89 and 87.8, respectively; the negative predictive value was 96.9 and 87.8 respectively. The accuracy was 93.3 and 89.7, respectively. **Conclusion:** For the same pretest probability of choledocholithiasis, EUS has higher sensitivity and accuracy compared to MRCP.

Descriptors: endosonography; magnetic resonance spectroscopy; choledocholithiasis; lithiasis; review; sensitivity and specificity.

1 INTRODUÇÃO

A coledocolitíase é uma condição clínica que se caracteriza pela presença de cálculos no hepatocolédoco. Os cálculos podem ser classificados em primários ou secundários de acordo com o local de sua formação. Caso originados na via biliar extra-hepática, devido ao acúmulo de sais de colesterol e pigmentos biliares, os cálculos são denominados como primários e, caso provenientes da vesícula biliar através da migração pelo ducto cístico, denominam-se cálculos secundários.

A incidência de litíase na via biliar principal varia de 8 a 18% em pacientes portadores de colelitíase sintomática (Ko, 2002). Dentre aqueles submetidos à colecistectomia para tratamento de litíase da vesícula biliar, cerca de 10 a 15% apresentam cálculos no hepatocolédoco visualizados durante a colangiografia intraoperatória (Moreaux, 1994). Estudo conduzido por Maple (2010) demonstrou incidência de até 20% em populações geograficamente diferentes.

A maioria dos cálculos é de pequena proporção (< 3mm), denominados microcálculos, e de origem secundária (Saraswat, 2004). Devido à pequena dimensão, esses cálculos podem migrar espontaneamente para o duodeno ou impactar na região da papila duodenal maior provocando, assim, obstrução parcial ou total da via biliar e possíveis complicações (Fink, 1993). Dentre as principais complicações da obstrução ao fluxo da via biliar, destacam-se a pancreatite e a colangite (Hermann, 1989). Esta última pode evoluir para quadro de choque séptico, associado a alto índice de mortalidade e aquela, a despeito da baixa morbidade presente na maioria dos casos, pode cursar com quadro grave associado à alta taxa de mortalidade. Diante disso, recomenda-se remoção dos cálculos biliares por via endoscópica ou cirúrgica.

Historicamente, os pacientes com colelitíase e suspeita clínica de coledocolitíase eram tratados por meio da exploração cirúrgica da via biliar principal. Durante a colecistectomia aberta, o diagnóstico de coledocolitíase era confirmado em 50 a 60% dos casos (Schreurs, 2002). Com o advento da Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE), houve ampliação da indicação do tratamento endoscópico, o qual reduziu a morbimortalidade atrelada à exploração do ducto biliar principal durante a colecistectomia (Carr-Locke, 2002).

Do ponto de vista diagnóstico, o estudo da coledocolitíase baseia-se em sinais e sintomas, dosagem de marcadores séricos de colestase e na realização de testes de

imagem. No intuito de estabelecer a probabilidade de o médico assistente estar diante de um quadro de coledocolitíase, fluxogramas têm sido desenvolvidos levando em consideração essas características clínicas, laboratoriais e de imagem (O'Toole, 2006; Trondsen, 1998 e Canto, 1998). Os fluxogramas permitem estratificar os pacientes em alto, intermediário e baixo risco de coledocolitíase, auxiliando a determinar a melhor conduta diagnóstica e terapêutica (Maple, 2010; Williams, 2008 e Prat, 1999). O fluxograma da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) é o mais utilizado e baseia-se em preditores de coledocolitíase abaixo classificados:

- Preditores moderados → alterações bioquímicas de testes séricos hepáticos com exceção à bilirrubina, idade maior do que 55 anos e quadro clínico compatível com pancreatite biliar;
- Preditores fortes → níveis séricos de bilirrubina entre 1,8 a 4 mg/dl e dilatação do hepatocolédoco > 6mm visualizada em Ultrassom Transabdominal (US) de pacientes com vesícula biliar *in situ*;
- Preditores muito fortes → visualização de cálculo no hepatocolédoco durante realização de US, clínica de colangite em evolução e níveis de bilirrubina > 4mg/dl.

Diante desses dados, pode-se atribuir uma probabilidade de coledocolitíase. Os pacientes que apresentarem qualquer um dos preditores muito fortes ou todos os preditores fortes, possuem alta probabilidade de ter coledocolitíase; aqueles que não apresentarem nenhum dos preditores possuem baixa probabilidade, e aqueles que se enquadram nos demais casos possuem risco intermediário.

Baseada no grau de probabilidade de o paciente apresentar coledocolitíase, a ASGE recomenda:

- Pacientes de baixo risco → não é necessária continuação de estudo da via biliar e sugere-se colecistectomia laparoscópica;
- Pacientes de risco intermediário → estudo adicional da via biliar com métodos menos invasivos, destacando-se a Ultrassonografia Endoscópica (USE) e a Colangiorressonância Magnética Nuclear (CRMN), antes de uma eventual CPRE ou abordagem cirúrgica;
- Pacientes de alto risco → CPRE terapêutica pré-operatória.

Desde sua introdução na prática clínica em 1974, a CPRE foi considerada, até recentemente, método padrão-ouro para detecção de cálculos nos ductos biliares além de apresentar a vantagem do manejo terapêutico simultâneo ao diagnóstico (Kawai, 1974 e McCune, 1968). Entretanto, a CPRE é um método invasivo e operador-dependente associado a complicações, tais quais: pancreatite (1,3 a 9,7%), hemorragia (0,3 a 2%), perfuração (0,1 a 1,1%), colangite (0,6 a 5%) e morte (0,1%) (Loperfido, 1998; Williams, 2007; Cotton, 2009 e Kochar, 2015). Diante disso, a utilização de modalidades menos invasivas para confirmação da coledocolitíase em casos indefinidos demonstra-se mais atrativa, reservando-se a CPRE como modalidade exclusivamente terapêutica.

Atualmente, métodos diagnósticos de imagem menos invasivos substituíram a CPRE diagnóstica e, dentre eles, a US e a Tomografia Computadorizada (TC) são os exames de primeira escolha para estudo da coledocolitíase. Entretanto, os mesmos apresentam baixa sensibilidade diagnóstica (Pickuth, 2000), com valores que variam entre 18 a 74% em relação à US (Laing, 1986) e entre 50 a 90% em relação à TC (Jeffrey, 1983 e Baron, 1987).

Quando comparados à US e TC, dois testes de imagem destacam-se no campo do estudo da via biliar: a USE e a CRMN. Essas modalidades diagnósticas foram mais recentemente desenvolvidas, possuem uma maior sensibilidade e podem substituir a CPRE diagnóstica ao oferecem boa performance no diagnóstico das doenças biliopancreáticas com menor invasividade (Kohut, 2002 e Palazzo, 1995).

A CRMN, descrita pela primeira vez por Wallner (1991), surgiu como alternativa não invasiva para avaliação do sistema pancreatobiliar (Soto, 1996). A aquisição das sequências colangiográficas pode ser realizada na maioria dos aparelhos de ressonância magnética disponíveis no mercado, sem necessidade de um treinamento especial prévio bem como uso de contraste intravenoso, o que caracteriza a não invasividade do método e a baixa influência do operador.

Figura 1. Colangiorressonância Magnética Nuclear demonstrando imagem de cálculo em hepatocolédoco distal e dilatação de via biliar extra-hepática.

Estudos demonstraram a boa acurácia da CRMN no estudo das patologias da via biliar, em particular dos segmentos biliares anatomicamente mais proximais, ou seja, daqueles juntos ao hilo hepático e da árvore intra-hepática (Becker, 1997; Mendler, 1998; Stiris, 2000 e Fulcher, 1998). Apesar do alto custo financeiro do equipamento e do seu recente desenvolvimento, a ausência de necessidade rotineira de sedação, a não exposição à radiação e a maior disponibilidade da CRMN na prática clínica, quando comparada à USE, tornam esse método uma opção atrativa frente ao estudo da coledocolitíase.

Dentre as limitações, a claustrofobia continua sendo a maior barreira técnica para realização completa do exame de CRMN e a mesma é contra-indicada nos portadores de marcapasso cardíaco e próteses metálicas. A presença de coledocolitíase não obstrutiva, que cursa sem dilatação da via biliar extra-hepática, diminui a sensibilidade do método para estudo dessa patologia. Essa variabilidade reflete diferenças nos equipamentos, escolha da técnica de aquisição e experiência do radiologista na interpretação de imagens (Schmidt, 2007).

A utilização clínica da ecoendoscopia foi descrita pela primeira vez por Yasuda (1984) no estudo de lesões pancreáticas. Esse método endoscópico fornece imagens de alta resolução do parênquima pancreático, das camadas constituintes das paredes esofágica, gástrica, duodenal e retal, bem como estudo detalhado da via biliar em virtude da proximidade do *probe* ultrassonográfico com as estruturas internas. Ambos os tipos de ecoendoscópios disponíveis no mercado (modelo radial e modelo linear) são capazes de detectar a presença de cálculos no hepatocolédoco (Baillie, 2003).

Figura 2. Ecoendoscopia linear demonstrando imagem arciforme, hiperecogênica, com sombra acústica posterior em colédoco, compatível com coledocolitíase.

O exame permite estudo dinâmico da via biliar e as imagens obtidas podem ser modificadas por ampliação da área sonográfica, por alterações no posicionamento do aparelho e por alterações na frequência da onda ultrassonográfica em tempo real para melhor visualização das estruturas. Diante disso, obtém-se uma resolução de até 0,1 mm de profundidade (Becker, 1997), sendo maior do que a da CRMN (1,5 mm). Essa resolução permite que o primeiro método seja mais sensível na detecção de microcálculos presentes na via biliar.

Frente à detecção de coledocolitíase durante a USE, a CPRE terapêutica pode ser realizada imediatamente após o término do exame pelo mesmo examinador e no mesmo ato anestésico. Essa abordagem é atrativa para pacientes de baixo e

moderado risco de coledocolitíase, onde se evitaria a exploração cirúrgica da via biliar durante a colecistectomia videolaparoscópica com colangiografia. A realização imediata da CPRE é uma vantagem da ecoendoscopia sobre a CRMN pois esta é, por definição, realizada por radiologistas em outro setor hospitalar e, geralmente, em dias separados.

A USE apresenta baixo risco de complicações que envolvem a sedação (0,1%), sangramento (0,5%) e perfuração (0,001%). As desvantagens da USE quando comparadas à CRMN estão relacionadas à sua menor disponibilidade na prática clínica, ao seu caráter invasivo e à pequena quantidade de endoscopistas devidamente capacitados em realizar o exame quando comparados à maior disponibilidade de radiologistas qualificados em realizar a CRMN (Maple, 2010; Ledro-Cano, 2007 e Barish, 1999).

Uma limitação técnica do exame reside nos casos em que o ecoendoscópio não acessa o duodeno, como em casos de estenose de canal pilórico, pós-operatório de gastrectomia parcial com reconstrução a Billroth II, gastroplastia redutora em Y-de-Roux e doença ulcerosa duodenal grave (Canto, 1998). Apesar das limitações, a disponibilidade crescente da USE nos hospitais e a presença de estudos que sugerem maior acurácia desse método, quando comparado à CRMN, no diagnóstico de microcálculos da via biliar, sustentam a aplicabilidade na prática clínica (de Lédinghen, 1999).

Ainda não há consenso quanto à melhor estratégia diagnóstica para detecção de coledocolitíase em pacientes com suspeita clínica e que apresentaram resultados negativos na US e/ou TC (Ledro-Cano, 2007). Alguns estudos compararam a capacidade de detecção de coledocolitíase entre a USE e a CRMN (de Lédinghen, 1999; Materne, 2000; Scheiman, 2001; Ainsworth, 2003; Kondo, 2005; Aube, 2005 e Schmidt, 2007). Duas revisões sistemáticas prévias demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre esses dois métodos diagnósticos para identificação de litíase na via biliar, apesar da alta eficácia dos mesmos (Verma, 2006 e Ledro-Cano, 2007).

Desde a última revisão sistemática, outro estudo sobre o tema foi publicado, gerando um incremento na amostra populacional a ser estudada e permitindo que novas análises estatísticas fossem realizadas (Fernández-Esparrach, 2007).

2 OBJETIVO

Comparar os resultados diagnósticos da Ecoendoscopia e da Colangiorressonância Magnética Nuclear em casos suspeitos de coledocolitíase por intermédio de revisão sistemática.

3.1 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática adotou as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (Moher, 2009), considerado hoje a principal diretriz mundial na realização de revisões sistemáticas.

O estudo foi registrado no banco de dados internacional do PROSPERO, do Centro de Revisões e Disseminação da Universidade de York (www.crd.york.ac.uk/prospero/), sob o número CRD42014014670.

3.2 Critérios de elegibilidade

- a) Tipos de estudos – Pesquisa de estudos comparativos nos bancos de dados (ensaios clínicos e estudos observacionais) para posterior análise e seleção.
- b) Tipos de participantes – Pacientes com suspeita clínica de coledocolitíase e que apresentassem características populacionais semelhantes, tais como idade, distribuição de gênero e indicação clínica para o teste diagnóstico.
- c) Tipos de intervenção – Estudos que comparassem os resultados de duas vertentes diagnósticas: USE e CRMN. Tanto a Ecoendoscopia quanto a Colangiorressonância Magnética Nuclear deveriam ter sido realizadas com objetivo de diagnosticar obstrução biliar extra-hepática, seguidas por um ou mais testes confirmatórios (CPRE, Colangiografia Intraoperatória, Colangioscopia, Ultrassonografia Intraductal (IDUS), Cirurgia ou Seguimento Clínico) que foram aceitos como padrão-ouro em todos os estudos. Ambos procedimentos deveriam ter sido realizados em curto intervalo de tempo (até 48 horas) para minimizar a chance de resultados falso-positivos em virtude da migração espontânea de cálculos da via biliar. Não houve restrições quanto às diferentes modalidades técnicas em ambos os braços, exigindo-se cegamento do ecoendoscopista e do radiologista quanto aos achados do outro teste diagnóstico no momento da execução do exame.
- d) Parâmetros dos resultados – As principais variáveis analisadas foram a acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da USE e da CRMN.

3.3 Fontes de pesquisa

Os estudos foram coletados através de pesquisa em bancos de dados eletrônicos. Nenhuma restrição foi aplicada ao idioma do artigo. As pesquisas foram realizadas no *Medline*, *Embase*, *Cochrane*, LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) e *Scopus*. Uma pesquisa manual também foi realizada em busca de revisões relevantes, artigos originais e livros de resumos acerca do tema. Última pesquisa manual realizada em novembro de 2016 e atualizações automáticas do *Medline*, baseadas na estratégia de busca, foram verificadas até setembro de 2017.

3.4 Estratégia de busca

A seguinte estratégia de pesquisa, estratificada em População (P), Intervenção (I) e Comparação (C), foi aplicada no banco de dados do *Medline*:

P: *Choledocholithiasis OR Cholelithiasis, Common Bile Duct OR Cholelithiasis OR Cholelithiasis OR Common Bile Duct Diseases OR Common Bile Duct OR Bile Duct, Common OR Common Bile Ducts OR Duct, Common Bile OR Choledochus OR Gallbladder Diseases OR Disease, Gallbladder OR Diseases, Gallbladder OR Gallbladder Disease OR Gall Bladder Diseases OR Bladder Disease, Gall OR Bladder Diseases, Gall OR Disease, Gall Bladder OR Diseases, Gall Bladder OR Gall Bladder Disease OR Lithiasis OR Lithiasis OR Calculosis OR Calculoses Calculi OR Biliary Tract OR Tract, Biliary OR Biliary Tree OR Tree, Biliary OR Biliary System OR System, Biliary AND*

I: *Endosonography OR Endosonographies OR Endoscopy, Echo OR Echo Endoscopies OR Endoscopies, Echo OR Ultrasonic Endoscopy OR Echo-Endoscopy OR Echo Endoscopy OR Echo-Endoscopies OR Endoscopy, Ultrasonic OR Endoscopies, Ultrasonic OR Ultrasonic Endoscopies OR Ultrasonography, Endoscopic OR Endoscopic Ultrasonography OR Endoscopic Ultrasonographies OR Ultrasonographies, Endoscopic OR Endoscopic Ultrasound OR Endoscopy OR Endoscopy, Gastrointestinal OR Endoscopies, Gastrointestinal OR Gastrointestinal Endoscopies OR Gastrointestinal Endoscopy OR Surgical Procedures, Endoscopic Gastrointestinal OR Endoscopic Gastrointestinal Surgical Procedures OR Gastrointestinal Endoscopic Surgical Procedures OR Surgical Procedure, Endoscopic*

Gastrointestinal OR Procedure, Gastrointestinal Endoscopic Surgical OR Procedures, Endoscopic Gastrointestinal, Surgical OR Procedures, Gastrointestinal Endoscopic Surgical OR Endoscopic Gastrointestinal Surgery OR Endoscopic Gastrointestinal Surgeries OR Gastrointestinal Surgeries, Endoscopic OR Gastrointestinal Surgery, Endoscopic OR Surgeries, Endoscopic Gastrointestinal OR Surgery, Endoscopic Gastrointestinal OR Procedure, Endoscopic Gastrointestinal, Surgical OR EUS AND

C: Magnetic Resonance Imaging OR Imaging, Magnetic Resonance OR NMR Imaging OR Imaging, NMR OR Zeugmatography OR Tomography, MR OR Tomography, NMR OR MR Tomography OR NMR Tomography OR Tomography, Proton Spin OR Proton Spin Tomography OR Magnetization Transfer Contrast Imaging OR MRI Scans OR MRI Scan OR Scan, MRI OR Scans, MRI OR Fmri OR MRI, Functional OR Functional MRI OR Functional MRIs OR MRIs, Functional OR Magnetic Resonance Imaging, Functional OR Imaging, Chemical Shift OR Chemical Shift Imagings OR Imagings, Chemical Shift OR Shift Imaging, Chemical OR Shift Imagings, Chemical OR Chemical Shift Imaging OR Magnetic Resonance OR Cholangiopancreatography, Magnetic Resonance OR Cholangiopancreatographies, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatographies OR Magnetic Resonance Cholangiopancreatography OR MRCP.

Objetivando selecionar artigos de alta qualidade, a estratégia de pesquisa citada anteriormente foi filtrada da seguinte maneira: *AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))*". Após esse filtro, a totalidade dos artigos foi obtida. Como parte do processo, as estratégias de busca do *Medline* foram avaliadas por dois pesquisadores.

A pesquisa no *Embase* utilizou o seguinte formato: *'choledocholithiasis OR biliary' AND 'EUS OR endoscopic ultrasound' AND 'magnetic resonance'*.

Para os bancos de dados da *Cochrane*, *LILACS* e *Scopus* a pesquisa utilizou as seguintes palavras-chaves: *"Choledocholithiasis AND Endoscopy AND Resonance"*.

Foram realizadas buscas nas referências bibliográficas de diversos artigos relacionados ao tema da revisão sistemática.

3.5 Seleção dos estudos

A avaliação de elegibilidade e seleção dos artigos destacados foram realizadas de maneira independente por dois revisores cegos entre si. As divergências entre os dois revisores foram solucionadas por consenso. A fim de resumir o processo de seleção dos estudos, um fluxograma adaptado do PRISMA (Moher, 2009) foi utilizado.

3.6 Processo de coleta de dados

O método de extração de dados de cada estudo incluído na revisão consistiu no preenchimento de fichas (Anexo 1), após leitura e análise de cada artigo separadamente (Whiting, 2004). Os dados foram analisados através do *software* OpenEpi® e tabelas do aplicativo Catmaker®. Lista de verificação baseada no *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) foi utilizada para análise de viés (Whiting, 2011). Um revisor extraiu os dados dos estudos incluídos e outro realizou a conferência desses dados. Divergências entre os dois revisores foram solucionadas através de discussão e análise conjunta dos dados.

3.7 Itens da análise

Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo:

- Número de pacientes incluídos na análise;
- Características clínicas e/ou laboratoriais utilizadas como critérios de inclusão no estudo;
- Número de pacientes com diagnóstico final de coledocolitíase baseado em teste padrão-ouro
 - Esse número foi calculado através dos dados fornecidos pelos estudos originais com exclusão daqueles pacientes que não realizaram os três testes diagnósticos (USE, CRMN e padrão-ouro) ou que apresentaram diagnósticos diferenciais de coledocolitíase pelo método padrão-ouro;
- Intervalo de tempo entre a realização da USE e da CRMN, considerado adequado se menor do que 48 horas;

- Intervalo de tempo entre a realização da USE/CRMN e do teste padrão-ouro, considerado adequado se menor do que 48 horas;
- Aspectos dos testes em termos de características operacionais, sequência de realização e distribuição do padrão-ouro;
- Desenho do estudo;
- Acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da USE e da CRMN no diagnóstico de coledocolitíase.

3.8 Risco de viés nos estudos individuais

A ferramenta de pesquisa QUADAS-2, Figura 3, foi utilizada para avaliar o risco de viés e aplicabilidade dos estudos diagnósticos (Whiting, 2011). Ela é composta por quatro tópicos principais: seleção dos pacientes, teste analisado, padrão-ouro e fluxo/intervalo do estudo.

DOMAIN	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING
Description	Describe methods of patient selection: Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):	Describe the index test and how it was conducted and interpreted:	Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:	Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram): Describe the time interval and any interventions between index test (s) and reference standard:
Signalling questions (yes/no/unclear)	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?
	Was a case-control design avoided?	If a threshold was used, was it pre-specified?	Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Did all patients receive a reference standard?
	Did the study avoid inappropriate exclusions?			Did all patients receive the same reference standard?
Risk of bias: High/low/unclear	Could the selection of patients have introduced bias?	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Were all patients included in the analysis?
Concerns regarding applicability: High/low/unclear	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	Could the patient flow have introduced bias?

Figura 3. Tabela QUADAS-2 utilizada para avaliar o risco de viés e aplicabilidade de estudos diagnósticos¹

Cada um dos tópicos principais é composto por perguntas que abordam detalhes acerca da descrição do estudo, quesitos principais dos testes, riscos de vieses e considerações sobre aplicabilidade. As quatro questões principais são: a) Será que o

¹ A tabela foi mantida em inglês para garantir a correspondência rigorosa entre o documento original e o reproduzido.

estudo evita a exclusão inapropriada?; b) Será que a condução ou interpretação do teste introduziu viés?; c) Será que o padrão-ouro, seu comportamento ou sua interpretação introduziram vieses?; d) Será que o fluxo de pacientes pode ter introduzido viés?

3.9 Análise estatística

As análises de sensibilidade, especificidade, probabilidade pré-teste, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da USE e da CRMN para detecção de coledocolitíase foram considerados os desfechos primários. Os dados foram analisados a partir dos dados extraídos dos artigos originais. Os principais resultados foram analisados utilizando o *software* Review Manager (RevMan®) versão 5.3, obtido no endereço eletrônico da *Cochrane Informatics & Knowledge Management Department*. Valores de média e desvio-padrão foram calculados com auxílio do *software* Microsoft Excel® para *Windows*, versão 2013.

3.10 Síntese das medidas

Dados inseridos de verdadeiros positivos, falsos positivos, verdadeiros negativos e falsos negativos foram convertidos em valores percentuais e gráficos através do *software* RevMan®.

3.11 Risco de viés entre os estudos

A ferramenta QUADAS-2 foi primeiramente aplicada de forma individual em cada estudo, seguida por uma análise comparativa global baseada na mesma. Os quatro tópicos principais que abordam seleção dos pacientes, testes diagnósticos analisados, padrão-ouro utilizado e fluxo/intervalo do estudo foram respondidos. Ao término da análise comparativa desses critérios, foi verificado se algum dos mesmos poderia ter gerado viés. O principal viés analisado foi a tendência de pesquisadores e editores em se concentrar nos resultados positivos dos ensaios, com exclusão de resultados inconclusivos, o que leva a um viés pelo aumento intencional do número de resultados positivos.

3.12 Análise adicional

Realizou-se metanálise dos estudos, em termos de sensibilidade e especificidade, através do *software* Meta-Disc®, versão 1.4.

Em estudos primários, os possíveis valores de corte para positividade de um teste e seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade podem ser graficamente representados por uma curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), com apresentação da sensibilidade no eixo vertical e, da especificidade, no horizontal. Por meio dessa curva ROC, os estudos derivam uma medida de acurácia do teste baseada no cálculo da área sob a curva. Elaborou-se essa representação gráfica com auxílio do *software* RevMan®.

4.1 Seleção de estudos

Após pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram selecionados 2.643 estudos, sendo avaliados para elegibilidade através de leitura dos títulos e resumos publicados. Destes, 2.621 estudos foram excluídos por não se relacionarem ao objetivo da revisão sistemática. Dentre os 22 restantes (Anexo 2), 14 estudos foram excluídos por não fornecerem dados suficientes, ou por serem revisões e editoriais (Anexo 3). Um total de oito estudos foram incluídos na análise qualitativa e quantitativa. A análise final dessa revisão sistemática incluiu uma amostra total de 538 pacientes. O processo de seleção está representado na Figura 4.

Seguem abaixo os resultados iniciais e sua subsequente análise específica por base de dados:

- *Medline*: 1.447 artigos foram encontrados; 1.425 foram excluídos primariamente através do título e/ou resumo. Dos 22 estudos restantes, 8 foram selecionados para análise qualitativa e quantitativa.
- *Embase*: 777 artigos encontrados, sendo que 2 estavam relacionados ao tema, porém já haviam sido visualizados no *Medline*. Diante disso, foram excluídos por duplicação. Demais estudos não eram relacionados ao tema de interesse desta revisão sistemática.
- *Scopus*: 143 artigos encontrados, porém nenhum deles era relacionado ao tema de interesse desta revisão sistemática.
- *LILACS*: 262 artigos encontrados, porém nenhum deles era relacionado ao tema de interesse desta revisão sistemática.
- *Cochrane*: 14 artigos encontrados, porém nenhum deles era relacionado ao tema de interesse desta revisão sistemática.

Figura 4. Estratégia de busca dos estudos; n = número

4.2 Características dos estudos

As características mais importantes dos estudos selecionados estão resumidas na Tabela 1, incluindo o número de pacientes inseridos na análise final. Esses valores foram extraídos após leitura cuidadosa dos artigos incluídos. As análises dos desenhos dos estudos selecionados, bem como conduta e desfechos foram semelhantes entre si.

O objetivo principal dos estudos foi avaliar o desempenho da USE e da CRMN na detecção de patologias das vias biliares extra-hepáticas, mais frequentemente coledocolitíase, frente a critérios padrões-ouro como a CPRE e/ou colangiografia intraoperatória. Os estudos incluídos relataram o intervalo de tempo entre a realização da USE e CRMN bem como a evolução do mesmo grupo de pacientes submetidos à CPRE, colangiografia intraoperatória, ultrassom intraductal e seguimento clínico. Os procedimentos de USE e CRMN foram realizados de forma independente e os operadores foram cegos quanto aos resultados obtidos na outra investigação.

O estudo de Fernández-Esparrach (2007) utilizou dois subgrupos para análise: a) pacientes com dilatação do hepatocolédoco sem fator causal aparente na US (Grupo 1); b) pacientes com hepatocolédoco não dilatado e que apresentassem alta probabilidade de coledocolitíase (Grupo 2). Em razão de a coledocolitíase estar presente em ambos os subgrupos, os mesmos foram considerados como dois estudos independentes nesta revisão sistemática, com objetivo de realizar uma melhor análise estatística.

Incluíram-se todos os estudos relevantes independentemente do favorecimento de uma ou outra modalidade diagnóstica.

Tabela 1. Características dos estudos

Estudo	Pacientes incluídos na análise	Pacientes com diagnóstico final de coledocolitíase (padrão-ouro)	Padrão-ouro	Intervalo de tempo entre realização de USE e CRMN	Intervalo de tempo entre a USE/CRMN e o padrão-ouro	Desenho do estudo	Critérios de inclusão dos estudos	Metodologia dos testes utilizados
de Lédinghen et al., 1999	32	10	CPRE Colangiografia intraoperatória Coledocoscopia	1 dia (0 – 7 dias)	4,5 dias (1–50 dias)	Prospectivo	Sinais clínicos ou laboratoriais de coledocolitíase: Epigastria ou dor no QSD com febre ou icterícia, elevação de ALT/SGT/transaminases, pancreatite aguda e colestase inexplicada	Todos pacientes submeteram-se à USE e CRMN por dois operadores diferentes, cegos entre si, seguidas de CPRE ou tratamento cirúrgico como modalidade diagnóstica final
Materne et al., 2000	50	9	CPRE Colangiografia intraoperatória Seguimento clínico	1 dia (0 – 10 dias)	CPRE: 1 dia (0 – 14 dias) Cirurgia: 3 dias (0 – 22 dias) Seguimento: 6 – 18 meses	Prospectivo	Obstrução de via biliar evidenciada por marcadores laboratoriais, elevação de ALT/SGT > 2 vezes a normalidade, sintomas clínicos: dor no QSD, febre ou icterícia; sinais de obstrução biliar no US	CRMN foi realizada antes do que a USE em 31 pacientes e, após, em 19 pacientes. O diagnóstico final foi estabelecido por CPRE em 37 pacientes, por cirurgia em 9 e por seguimento clínico em 4
Scheiman et al., 2001	28	5	CPRE	< 24 horas	< 24 horas	Prospectivo	Adultos (>18 anos) com indicação de CPRE baseada em sinais laboratoriais (enzimas hepáticas anormais, US anormal) e sintomas clínicos (dor biliar)	USE e CRMN foram realizadas dentro de 24 horas anteriormente à CPRE; examinadores foram cegos em relação ao resultado dos outros exames
Ainsworth et al., 2003	163	60	CPRE	< 24 horas	< 24 horas	Prospectivo	Pacientes admitidos para CPRE eletiva	Cada paciente foi examinado, no primeiro dia, por USE e CRMN, respectivamente, e submetido à CPRE no dia seguinte. Nenhum examinador soube o resultado dos outros exames.
Aube et al., 2005	45	16	CPRE Colangiografia peroperatória Seguimento clínico	< 48 horas	CPRE e colangiografia peroperatória: sem dados Seguimento clínico: 3 meses	Prospectivo	Três grupos: 1) Pacientes com colestase evidenciada laboratorialmente ou com icterícia, sem evidência de doença tumoral ou obstrução identificada no US; 2) pancreatite aguda sem história de alcoolismo crônico; 3) dor abdominal associada à colestase evidenciada por elevação de transaminases ou por elevação transitória de amilase sérica	CRMN sempre foi realizada anteriormente por dois examinadores. USE foi realizada em até 48 horas após a CRMN; examinadores foram cegos entre si

Continuação

Estudo	Pacientes incluídos na análise	Pacientes com diagnóstico final de coledocolitíase (padrão-ouro)	Padrão-ouro	Intervalo de tempo entre realização de USE e CRMN	Intervalo de tempo entre a USE/CRMN e o padrão-ouro	Desenho do estudo	Critérios de inclusão dos estudos	Metodologia dos testes utilizados
Kondo et al., 2005	28	24	CPRE IDUS	< 2 semanas	< 2 semanas	Prospectivo	Pacientes com suspeita de coledocolitíase baseada em sintomas (dor no QSD, febre, icterícia) e anormalidade laboratorial (elevação de ALT/SGT/transaminases/bilirrubina) com ou sem anormalidades no US (focos hiperecóticos na via biliar comum ou dilatação biliar)	USE e CRMN foram realizadas em ordem randômica, no intervalo de até duas semanas, em todos os pacientes e os resultados foram comparados aos da CPRE. Examinadores foram cegos em relação aos outros exames
Schmidt et al., 2007	57	18	CPRE Colangiografia intraoperatória Seguimento clínico	1,9 dias (0–5 dias)	CPRE e colangiografia intraoperatória: 4,1 dias (0 – 9 dias) Seguimento clínico: 123 dias (17 dias – 10 meses)	Prospectivo	Pacientes adultos com suspeita de coledocolitíase: dor no QSD ou epigástrica, febre e icterícia associada à elevação de ALT/SGT/bilirrubina; suspeita de pancreatite aguda de origem biliar; colestase caracterizada por icterícia e febre aguda; dor abdominal aguda e história clínica sugestiva de litíase biliar	Evolução prospectiva comparando CRMN versus USE executadas por diferentes examinadores, cegos entre si, em intervalo de até cinco dias
Fernández-Esparrach et al., 2007 *	63	31	CPRE Cirurgia IDUS Colangiografia intraoperatória Seguimento clínico	< 24 horas	CPRE: 11 ± 13 dias (1–73 dias) Cirurgia / Colangiografia intraoperatória: 30 ± 31 dias (1 – 106 dias) IDUS: < 24 horas Seguimento clínico: 6 meses	Prospectivo	Pacientes com dilatação inexplicada da via biliar comum visualizada em US padrão (Grupo 1)	USE e CRMN foram realizadas em ordem randômica, no intervalo de até 24 horas após inclusão no estudo. Os examinadores foram cegos com relação aos demais resultados
Fernández-Esparrach et al., 2007 †	72	30	CPRE Cirurgia IDUS Colangiografia intraoperatória Seguimento clínico	< 24 horas	CPRE: 11 ± 13 dias (1–73 dias) Cirurgia / Colangiografia intraoperatória: 30 ± 31 dias (1 – 106 dias) IDUS: < 24 horas Seguimento clínico: 6 meses	Prospectivo	Pacientes sem dilatação da via biliar comum e com alta probabilidade de coledocolitíase: colangite, icterícia, pancreatite e elevação de ALT/SGT/transaminases (Grupo 2)	USE e CRMN foram realizadas em ordem randômica, no intervalo de até 24 horas após inclusão no estudo. Os examinadores foram cegos com relação aos demais resultados

* = Grupo 1; † = Grupo 2; CPRE = Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; IDUS = Ultrassom Intraductal; USE = Ultrassom Endoscópico; CRMN = Colangiorrressonância Magnética Nuclear; QSD = Quadrante Superior Direito; ALT = Alanina Aminotransferase; GGT = Gama-Glutamiltransferase; US = Ultrassonografia Transabdominal.

4.3 Riscos de viés nos estudos individuais

Os riscos de viés foram avaliados através do preenchimento da tabela QUADAS-2. A Tabela 2 lista as respostas e riscos de viés de cada estudo selecionado.

Tabela 2. QUADAS-2: Perguntas e respostas sobre os estudos incluídos

	de Lédinghen et al., 1999	Materne et al., 2000	Scheiman et al., 2001	Ainsworth et al., 2003	Aube et al., 2005	Kondo et al., 2005	Schmidt et al., 2007	Fernández- Esparrach et al., 2007
SELEÇÃO DOS PACIENTES	Foi uma amostra consecutiva ou aleatória dos pacientes selecionados?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	Foi evitado desenho de estudo caso-controle?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	Poderia a seleção dos pacientes ter introduzido viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
	Há preocupação de que os pacientes incluídos não correspondam à questão da revisão?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
TESTE ÍNDICE	Os resultados dos testes foram interpretados sem conhecimento dos resultados do padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	Se foram utilizados limites, eles foram especificados?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	Poderia a condução ou interpretação do teste ter introduzido viés?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
	Há preocupação que o teste, sua condução ou sua interpretação difiram da pergunta chave?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
PADRÃO – OURO	O padrão-ouro é capaz de detectar corretamente a condição alvo?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	Os resultados do padrão-ouro foram interpretados sem conhecimento do teste índice?	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM

Continuação

	de Lédinghen et al., 1999	Materne et al., 2000	Scheiman et al., 2001	Ainsworth et al., 2003	Aube et al., 2005	Kondo et al., 2005	Schmidt et al., 2007	Fernández- Esparrach et al., 2007
PADRÃO-OURO								
Há preocupação de que a condição alvo, definida pelo padrão-ouro não corresponda à questão da revisão?	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Houve um intervalo de tempo apropriado entre o teste índice e o padrão-ouro?	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
FLUXO / INTERVALOS								
Todos os pacientes foram submetidos a um padrão-ouro?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo padrão-ouro?	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Poderia o fluxo dos pacientes ter introduzido viés?	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	ALTO	ALTO	ALTO	BAIXO

Todos os estudos incluídos foram similares em termos de viés quanto à seleção da amostra populacional bem como execução dos métodos diagnósticos avaliados (teste índice). Nesses quesitos, todos os estudos selecionados possuíam baixo risco de viés.

Em termos de padrão-ouro, sua realização não foi executada sem conhecimento dos resultados da USE e/ou CRMN em três estudos: de Lédinghen (1999), Aube (2005) e Schmidt (2007).

Os estudos de de Lédinghen (1999), Materne (2000), Aube (2005), Kondo (2005), Schmidt (2007) e Fernández-Esparrach (2007) demonstraram um intervalo de tempo inapropriado entre a realização da USE e da CRMN, ou entre os mesmos e o teste considerado padrão-ouro.

Em relação à submissão da amostra populacional do estudo ao mesmo teste padrão-ouro, Scheiman (2001) e Ainsworth (2003) foram os únicos trabalhos a não introduzirem viés.

Houve uma alta probabilidade de a condução dos pacientes e do intervalo de tempo causarem viés nos estudos de de Lédinghen (1999), Materne (2000), Aube (2005), Kondo (2005) e Schmidt (2007).

4.4 Resultados individuais dos estudos

A Tabela 3 demonstra os valores de acurácia, sensibilidade, especificidade, probabilidade pré-teste (prevalência), valores preditivos positivo e negativo (probabilidade pós-teste) dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Tabela 3. Desempenho geral da USE e CRMN no diagnóstico da coledocolitíase

	de Lédinghen et al., 1999	Materne et al., 2000	Scheiman et al., 2001	Ainsworth et al., 2003	Aube et al., 2005	Kondo et al., 2005	Schmidt et al., 2007	Fernández- Esparrach et al., 2007 ^a	Fernández- Esparrach et al., 2007 ^b
Acurácia									
USE	97	92	93	93	95	93	96	95	86
CRMN	81	88	86	91	93	86	95	95	92
Sensibilidade									
USE	100	89	80	90	94	100	97	100	93
CRMN	100	78	40	87	87	88	95	90	87
Especificidade									
USE	95	95	96	99	96	50	94	91	81
CRMN	73	98	96	97	96	75	94	100	95
Probabilidade pré-teste									
	31	18	18	37	35	86	32	49	42
Valor Preditivo Positivo									
USE	91	80	80	98	94	92	97	91	78
CRMN	63	88	66	95	93	95	97	100	93
Valor Preditivo Negativo									
USE	100	98	96	94	96	100	94	100	94
CRMN	100	95	88	93	93	50	89	91	91

USE = Ultrassom Endoscópico; CRMN = Colangiorressonância Magnética Nuclear; a = Grupo 1; b = Grupo 2

Todos os estudos demonstraram valores de acurácia superiores da USE, exceto Fernández-Esparrach (2007). Esse autor demonstrou a mesma acurácia para ambos os métodos no Grupo 1 (95%), onde havia dilatação da via biliar, e uma maior acurácia da CRMN no Grupo 2 (92 vs. 86%), onde não havia dilatação da via biliar mas existia alta probabilidade de coledocolitíase.

Todos os artigos demonstraram sensibilidade da USE superior à da CRMN, variando entre 80 e 100% na ecoendoscopia, e entre 40 a 100% na CRMN.

A especificidade da CRMN foi superior à da USE em quatro estudos. Scheiman (2001), Aube (2005) e Schmidt (2007) relataram a mesma especificidade em ambos os métodos (96, 96 e 94%, respectivamente). A especificidade da USE foi maior do que a da CRMN nos estudos de de Lédinghen (1999) e Ainsworth (2003).

Em termos de probabilidade pré-teste, os valores oscilaram entre 18 a 86.

Os valores preditivos positivos da USE foram maiores do que os da CRMN em nos estudos de de Lédinghen (1999), Scheiman (2001), Ainsworth (2003) e Aube (2005). Schmidt (2007) demonstrou o mesmo VPP em ambos os métodos (97%).

Em relação aos valores preditivos negativos, aqueles relacionados à USE foram maiores do que os da CRMN em todos os estudos, com exceção de de Lédinghen (1999).

4.5 Síntese de resultados

A Figura 5 demonstra a *Forest Plot* do desempenho da USE no diagnóstico da coledocolitíase com o número de verdadeiros positivos e negativos, falsos positivos e negativos, bem como valores de sensibilidade e especificidade dos estudos de forma sintetizada.

Figura 5. Forest Plot - Diagnóstico de coledocolitíase na Ecoendoscopia; VP = Verdadeiro Positivo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo; VN = Verdadeiro Negativo; IC = Intervalo de Confiança; a = Grupo 1; b = Grupo 2

A Figura 6 demonstra a *Forest Plot* do desempenho da CRMN no diagnóstico da coledocolitíase com o número de verdadeiros positivos e negativos, falsos positivos e negativos, bem como valores de sensibilidade e especificidade dos estudos de forma sintetizada.

Figura 6. Forest Plot - Diagnóstico de coledocolitíase na Colangiorrressonância Magnética Nuclear; VP = Verdadeiro Positivo; FP = Falso Positivo; FN = Falso Negativo; VN = Verdadeiro Negativo; IC = Intervalo de Confiança; a = Grupo 1; b = Grupo 2

Uma comparação entre as médias estatísticas da USE e CRMN é demonstrada na Tabela 4. Para detecção de coledocolitíase, a sensibilidade da USE foi superior à da CRMN, com uma média de 93,7% e desvio-padrão (DP) de 7,1, enquanto que a segunda demonstrou média de 83,5% e DP de 18,6. A especificidade média da CRMN foi superior à da USE, com valor de 91,5% e DP de 10,7 *versus* 88,5% e DP de 16,1, respectivamente.

Em termos de probabilidade pré-teste, que se refere à prevalência, o valor médio foi 38,7 com DP de 21,8.

Em relação à probabilidade pós-teste, a média do valor preditivo positivo da USE foi 89% com DP de 6,9, enquanto que o da CRMN foi 87,8% com DP de 14,4. A média do valor preditivo negativo da USE foi 96,9% com DP de 2,6, enquanto que a da CRMN foi 87,8% com DP de 15,5.

Finalmente, a acurácia média da USE foi superior à da CRMN, demonstrando valores médios de 93,3% com DP de 1,7 *versus* 89,7% com DP de 5, respectivamente.

Tabela 4. Desempenho médio e variações da USE e CRMN no diagnóstico de coledocolitíase

	USE	CRMN
Sensibilidade	93,7 % DP 7,1 [86,6; 100]	83,5 % DP 18,6 [64,9; 100]
Especificidade	88,5 % DP 16,1 [72,4; 100]	91,5 % DP 10,7 [80,8; 100]
Probabilidade Pré-Teste	38,7 DP 21,8 [16,9; 60,5]	
VPP	89 % DP 6,9 [82,1; 95,9]	87,8 % DP 14,4 [73,4; 100]
VPN	96,9 % DP 2,6 [94,3; 99,5]	87,8 % DP 15,5 [72,3; 100]
Acurácia	93,3 % DP 1,7 [91,6; 95]	89,7 % DP 5,0 [84,7; 94,7]

USE = Ultrassom Endoscópico; CRMN = Colangiressonância Magnética Nuclear; DP = Desvio-padrão; VPP = Valor Preditivo Positivo; VPN = Valor Preditivo Negativo

4.6 Riscos de viés entre os estudos

Em termos de seleção dos pacientes, testes índices utilizados e padrão-ouro, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés. Entretanto, em termos de fluxo

dos pacientes e intervalo de tempo, houve um alto risco de viés nos estudos de de Lédighen (1999), Materne (2000), Aube (2005), Kondo (2005) e Schmidt (2007).

4.7 Análise adicional

Realizou-se metanálise através do *software* Meta-Disc 1.4 e os resultados estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5. Metanálise dos estudos selecionados

	Sensibilidade	Especificidade
USE	94% ($I^2 = 7\%$)	90% ($I^2 = 65,6\%$)
CRMN	87% ($I^2 = 6,3\%$)	95% ($I^2 = 57,6\%$)

USE = Ultrassom Endoscópico; CRMN = Colangiorressonância Magnética Nuclear; I^2 = Heterogeneidade

A sensibilidade da USE foi 94% com Intervalo de Confiança (IC): 90 – 97 e heterogeneidade de 7% *versus* 87% com IC: 82 – 91 e heterogeneidade de 6,3% da CRMN. A especificidade da USE foi 90% com IC: 88 - 95 e heterogeneidade de 65,6% e a da CRMN foi 95% com IC: 92 – 97 e heterogeneidade de 57,6%. A metanálise demonstrou maior sensibilidade da USE e elevada heterogeneidade nas especificidades dos métodos.

Utilizou-se a curva *ROC* para demonstrar a comparação entre os dois métodos avaliados no diagnóstico de coledocolitíase. A *ROC plot* demonstra graficamente a maior acurácia da ecoendoscopia no diagnóstico de coledocolitíase (representada pela maior área abaixo da curva) bem como os valores de sensibilidade relacionados à especificidade da USE e da CRMN (Figura 7).

Figura 7. Curva ROC – Ecoendoscopia e Colangiorressonância Magnética Nuclear no diagnóstico de coledocolitíase

5 DISCUSSÃO

Não há consenso internacional sobre o método diagnóstico de imagem ideal para pacientes com suspeita clínica de coledocolitíase (Schmidt, 2007).

Dentre os métodos disponíveis, a CPRE permite tanto a avaliação como o tratamento imediato de doenças biliopancreáticas. Apesar do aprimoramento contínuo nos equipamentos e do maior treinamento dos profissionais, a CPRE apresenta índice de falha de 3 a 10%, depende da habilidade e experiência do operador, possui caráter invasivo e está associada a complicações dentre as quais pancreatite, sangramento, perfuração, sepse e, raramente, morte (Loperfido, 1998; Schofl, 2003; Fulcher, 2002; Arvanitakis, 2004 e Andriulli, 2004). Diante disso, há um maior interesse em se investigar pacientes com suspeita clínica de coledocolitíase lançando mão de exames menos invasivos, dentre os quais destacam-se a USE e a CRMN, reservando-se a CPRE apenas para os casos terapêuticos.

A principal indicação da USE e CRMN na coledocolitíase é na suspeita intermediária da patologia, determinada através de achados clínicos, laboratoriais e de métodos de imagem.

Essas duas técnicas diagnósticas, menos invasivas, previnem os riscos inerentes à CPRE e apresentam acurácia similar àquela no diagnóstico da coledocolitíase, com variação entre 85 a 95% (Canto, 1998; Romagnuolo, 2003; Verma, 2006; Garrow, 2007; Williams, 2008 e Tse F, 2008).

Giljaca (2015) publicou revisão com objetivo de comparar a acurácia da USE e CRMN no diagnóstico de coledocolitíase. Essa revisão utilizou estudos publicados até setembro de 2012 bem como artigos que avaliaram isoladamente um ou outro método, não submetendo os pacientes a ambos exames de imagem. O autor concluiu que ambos os métodos possuem alta acurácia e que a escolha deve ser baseada na disponibilidade e contra-indicações de cada método.

Duas outras metanálises, comparando a acurácia entre a USE e CRMN no diagnóstico da coledocolitíase, concluíram não haver diferenças estatisticamente significativas entre os métodos (Verma, 2006 e Ledro-Cano, 2007). Diante da controvérsia do tema, algumas sociedades médicas, dentre elas a ASGE, sugerem realizar USE ou CRMN antes da CPRE em pacientes com risco intermediário de coledocolitíase (Maple, 2010).

Após publicação da última revisão, outro artigo científico foi publicado sobre o tema, gerando um incremento na amostra populacional, fato este que permitiu a realização de novas análises (Fernández-Esparrach, 2007). Diante do exposto, essa revisão sistemática objetivou avaliar o desempenho dos métodos de imagem, USE e CRMN, quanto à acurácia diagnóstica diante da coledocolitíase.

Em termos de padrão-ouro para referência do diagnóstico de coledocolitíase, foram abordadas as seguintes metodologias nos estudos incluídos na análise: 1) realização de CPRE; 2) realização de colangiografia intraoperatória; 3) realização de ultrassonografia intraductal; 4) seguimento clínico nos pacientes de baixo risco. Scheiman (2001) e Ainsworth (2003) foram os únicos trabalhos a submeter todos os pacientes ao mesmo teste padrão-ouro, a CPRE. Apesar da não uniformidade nos demais trabalhos, todos os padrões-ouro demonstram-se acurados nas amostras estudadas, impactando em baixo risco de viés.

A despeito do teste padrão-ouro ter sido realizado com conhecimento prévio dos resultados da USE e/ou CRMN nos estudos de de Lédighen (1999), Aube (2005) e Schmidt (2007), tal aspecto não impactou significativamente nos dados do estudo, uma vez que a execução da CPRE e da colangiografia intraoperatória seguiram etapas previamente padronizadas.

A realização dos testes diagnósticos com intervalo de tempo maior do que 48 horas entre si, ou entre os mesmos e o teste padrão-ouro, provavelmente determinou viés em razão da migração espontânea de cálculos, especialmente dos microcálculos, durante esse intervalo de tempo. Tal fato gera resultados discrepantes devido à obtenção de resultados falso positivos. Estudos de de Lédighen (1999), Materne (2000), Kondo (2005), Schmidt (2007) e Fernández-Esparrach (2007) não se enquadraram nesse intervalo de tempo aceitável, apresentando uma variação de até duas semanas relatada no artigo de Kondo (2005).

A maior vantagem da CRMN baseia-se na sua natureza não invasiva em comparação à USE e CPRE, o que pode sugerir vantagem no uso desse teste em populações de risco, como idosos e doentes graves. A não necessidade da utilização de contraste e o baixo índice de falha técnica também são pontos atrativos. Além disso, a CRMN está mais disponível em nosso meio quando comparada à USE, estando mais bem estabelecida (Fulcher, 1998; Taylor, 2002 e Fulcher, 2002). Por

outro lado, a execução da CRMN é demorada, requer grande cooperação do paciente e não é bem tolerada em 1 a 5% dos examinados em virtude da claustrofobia (Menon, 2001). Pacientes com dispositivos implantáveis, tais quais marcapasso cardíaco, desfibrilador interno e cliques metálicos cerebrais, não podem ser submetidos ao exame em virtude do campo magnético gerado (Kondo, 2005).

Essa revisão sistemática apontou sensibilidade de 83,5% da CRMN e uma alta especificidade, 91,5%, maior do que a da USE, 88,5%, demonstrando que o método possui alta acurácia no diagnóstico de cálculos na via biliar. Entretanto, a metanálise apontou elevada heterogeneidade nas especificidades de ambos os métodos, 65,6% da USE e 57,6% da CRMN, não permitindo estabelecer uma superioridade nesse quesito.

Durante a realização da CRMN, alguns artefatos e fatores intrínsecos ao método podem gerar falsas imagens de litíase ou interpretações errôneas do radiologista, incluindo: artefatos na reconstrução das imagens que encobrem pequenas falhas de enchimento; resolução espacial limitada que pode causar uma superestimação do estreitamento ductal; artefatos de movimento em virtude das incursões respiratórias; artefatos intraductais como sangue e ar (pneumobilia) mimetizando um cálculo além de lama biliar que pode mimetizar uma estenose (Fulcher, 1998; Vitellas, 2000; Menon, 2001; Irie, 2001 e Simone, 2004). Diante do exposto, fica evidente a necessidade do alto nível de conhecimento técnico para interpretação correta das imagens geradas pela CRMN (Guarise, 2005).

Sabe-se que a acurácia da CRMN na detecção de coledocolitíase varia com o tamanho do ducto e duas situações clínicas impõe desafio diagnóstico ao método de imagem: cálculos menores do que 3mm (microcálculos) que não estejam associados à dilatação da via biliar à montante e os cálculos pré-papilares (Sugiyama, 1998; Zidi, 1999; Kondo, 2005 e Moon, 2005). Na primeira situação, os cálculos podem ser sobrepostos pelo hipersinal da bile em T2, dificultando a identificação dos mesmos, sendo responsável por resultados falso-negativos. Na segunda, os cálculos podem estar impactados no colédoco distal, dificultando seu reconhecimento em virtude do fino calibre da região e constante atividade contrátil, correspondendo à região anatômica mais difícil de ser avaliada no método de CRMN. Por esse motivo, 15 a 20% das CRMN não conseguem obter a delineação luminal ideal (van Hoe, 1998).

Resultados falso-negativos na CRMN podem ser ocasionados por microcálculos e cálculos impactados no colédoco distal ou na ampola de Vater, que são muito difíceis, ou até mesmo impossíveis, de serem detectados quando o esfíncter de Oddi está contraído (Becker, 1997; van Hoe, 1998 e Reinhold, 1998). Por outro lado, os resultados falso-positivos podem ser obtidos devido à contração forçada do esfíncter com invaginação retrógrada, favorecendo o aparecimento do chamado “sinal do pseudocálculo” (van Hoe, 1998), ou após a migração transpapilar dos cálculos que gera edema na ampola de Vater (Becker, 1997 e Okada, 2005).

As considerações levantadas sobre a técnica da CRMN podem explicar a menor probabilidade pós-teste desse método, obtida na revisão sistemática, quando comparada à USE. O pós-teste refere-se ao valor preditivo positivo e negativo, que traduzem a probabilidade de o paciente ter coledocolitíase diante do resultado positivo ou negativo do método diagnóstico aplicado.

Todos os estudos dessa revisão sistemática demonstraram uma maior sensibilidade da USE para detecção de cálculos no colédoco. Esse fato pode ser explicado pela alta resolução das imagens ecográficas bem como pela proximidade do *probe* da via biliar, que permitem obtenção de imagens nítidas e identificação de cálculos biliares situados no hepatocolédoco.

Em relação à acurácia, exceto por Fernández-Esparrach (2007), todos os demais relataram superioridade da USE em comparação à CRMN. Apesar da não utilização do ecoendoscópio setorial nesse estudo, que permite obter imagens segmentares da via biliar diferentemente da imagem global do aparelho radial, a especificidade da CRMN demonstrou-se superior à da USE, o que contribuiu para maior acurácia nesse estudo.

Uma importante vantagem da USE é a possibilidade de realização imediata da CPRE nos casos positivos para coledocolitíase, com o paciente ainda no leito do exame, sob influência da sedação ou anestesia. O tratamento da coledocolitíase pode ser realizado durante a mesma sessão, enquanto que a CPRE deve ser realizada em um segundo momento naqueles pacientes submetidos à CRMN com resultado positivo. Entretanto, essa última permanece sendo uma técnica não invasiva, melhor tolerada pela maior parte dos pacientes (Menon, 2001).

Pacientes de baixo risco para coledocolitíase estariam mais propensos a apresentarem resultados negativos durante a CPRE e esse fato não justificaria o risco de o paciente ser submetido ao procedimento, nem os gastos envolvidos com essa modalidade terapêutica (Arguedas, 2001 e Buscarini, 2003). Estudo prévio demonstrou redução nos custos hospitalares ao se realizar USE previamente à CPRE em comparação à realização prévia da CRMN e, até mesmo, da CPRE isoladamente, nos pacientes com baixo a moderado risco de coledocolitíase (Arguedas, 2001).

De acordo com Buscarini (1999) e Scheiman (2001), a USE é o método de imagem inicial mais custo efetivo para pacientes com suspeita de doença biliar extra-hepática. Maiores valores de sensibilidade, acurácia e valor preditivo negativo, demonstrados nessa revisão, corroboram com esse posicionamento e sugerem que a USE deva ser indicada, também, naqueles casos em que os pacientes apresentem CRMN normal e probabilidade clínica de coledocolitíase. Estudo de Vázquez-Sequeiros (2011) demonstrou que a USE foi capaz de diagnosticar coledocolitíase em 38% dos pacientes que apresentaram resultados negativos em CRMN prévia. Entretanto, a característica invasiva da USE, associada à necessidade de sedação e anestesia geral em alguns casos, gera cautela quanto à necessidade de se indicar esse exame em pacientes de baixo risco para essa patologia.

Publicações prévias sugerem que a USE é mais sensível na detecção de microcálculos quando comparada à CRMN (Sugiyama, 1998; Zidi, 1999; Boraschi, 1999; Kondo, 2005 e Aube, 2005). Nesse aspecto, enquanto que a acurácia da USE no diagnóstico de microcálculos permanece semelhante entre os estudos (> 90%), a sensibilidade da CRMN decresce significativamente, permanecendo entre 33 e 71% (Bret, 1997; Sugiyama, 1998 e Boraschi, 1999).

No estudo de Materne (2000), a USE diagnosticou corretamente quadro de lama biliar enquanto que a CRMN não detectou esse achado. Dentre os estudos dessa revisão, apenas Kondo (2005) forneceu dados suficientes sobre a presença de microcálculos, demonstrando superioridade da USE na detecção de cálculos menores do que 3mm presentes na via biliar. O fornecimento insuficiente de dados sobre microlitíase nos demais estudos não permitiu realizar análise detalhada sobre essa condição clínica.

Essa revisão sistemática demonstrou alto valor preditivo positivo e negativo de ambas as modalidades. A metanálise constatou maior sensibilidade da USE em comparação à CRMN na detecção de coledocolitíase. A alta heterogeneidade não permitiu estabelecer superioridade de alguma modalidade diagnóstica em relação à especificidade dos métodos, apesar da tendência ao favorecimento da CRMN. Apesar da alta acurácia de ambos os testes, a USE demonstrou-se mais acurada em comparação à CRMN.

Diante dos achados obtidos nesse estudo, pode-se considerar os dois métodos diagnósticos como formas complementares no manejo dos pacientes com coledocolitíase. Uma abordagem diagnóstica, baseada nessa revisão, pode ser utilizada na prática clínica. Quando o diagnóstico e o tratamento da coledocolitíase forem necessários de forma imediata, recomenda-se realização da USE em virtude da maior sensibilidade e da possibilidade de execução de CPRE no mesmo ato. Quando não haja necessidade de diagnóstico imediato, a CRMN demonstra-se como boa opção em virtude da baixa invasividade e alta especificidade do método. Em caso de negatividade da CRMN e permanência da suspeita clínica de coledocolitíase, a USE deve ser realizada para avaliar presença de microcálculos. Naqueles casos em que ambas as modalidades estejam disponíveis, o julgamento clínico e a indicação, levando em consideração as vantagens e limitações de cada método, deve ser ponderada caso a caso.

Dentre as limitações, nota-se que o método padrão-ouro utilizado em diversos estudos dessa revisão sistemática foi a CPRE, entretanto a sua acurácia não é de 100% (Becker, 1997 e Bret, 1997). O intervalo de tempo prolongado entre a realização da USE e da CRMN, bem como entre a execução desses testes e do padrão-ouro considerado em cada estudo, pode ter favorecido a migração espontânea de cálculos biliares e, conseqüentemente, discordância entre os métodos diagnósticos (de Lédinghen, 1999; Materne, 2000; Kondo, 2005; Schmidt, 2006 e Fernández-Esparrach, 2007).

A análise comparativa sobre microlitíase não pode ser realizada em virtude de os estudos, com exceção de Kondo (2005), fornecerem dados insuficientes sobre o número e tamanho dos cálculos.

Diante de tais limitações, novos estudos com padronização de intervalo de tempo adequado entre a realização da USE e CRMN, bem como entre esses e o padrão-ouro, associados a características sobre tamanho e quantidade de cálculos podem refinar a qualidade dos dados e fornecer resultados ainda mais precisos.

6 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática demonstrou que, para uma mesma probabilidade pré-teste de coledocolitíase, a USE possui maior sensibilidade e acurácia quando comparada à CRMN.

REFERÊNCIAS

- Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy*. 2003 Dec;35(12):1029–32.
- Alper E, Akay S, Buyraç Z, Aslan F, Alper I, Ünsal B. Endosonography and magnetic resonance cholangiopancreatography show similar efficacy in selecting patients for ERCP in mild-moderate acute biliary pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):580-4.
- Andriulli A, Solmi L, Loperfido S, Leo P, Festa V, Belmonte A, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;2(8):713-8.
- Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2892-9.
- Arvanitakis M, Deviere J. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography. *Endoscopy*. 2004 Oct;36(10):855-9.
- Aube C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaux P, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective comparative study. *Am J Roentgenol*. 2005 Jan;184(1):55–62.
- Baillie J, Paulson EK, Vitellas KM. Biliary imaging: a review. *Gastroenterology*. 2003 May;124(6):1686-99.
- Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *N Engl J Med*. 1999 Jul;341(4):258-64.
- Baron RL. Common bile duct stones. *Radiology*. 1987 Feb;162(2):419–424.

- Becker CD, Grossholz M, Becker M, Mentha G, de Peyer R, Terrier F. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 1997 Nov;205(2):523–530.
- Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10,000 cases. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):314-20.
- Boraschi P, Neri E, Braccini G, Gigoni R, Caramella D, Perri G, et al. Choledocholithiasis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. Three-year experience. *Magn Reson Imaging*. 1999 Nov;17(9):1245-53.
- Bret PM, Reinhold C. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 1997 Aug;29(6):472–486.
- Buscarini E, Buscarini L. The role of endosonography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Ultrasound*. 1999 Nov;10(2-3):117–125.
- Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2003 Apr;57(4):510-8.
- Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 1998 Jun;47(6):439-48.
- Carr-Locke DL. Therapeutic role of ERCP in the management of suspect common bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6 Suppl):S170-4.
- Chen CC. The efficacy of endoscopic ultrasound for the diagnosis of common bile duct stones as compared to CT, MRCP, and ERCP. *J Chin Med Assoc*. 2012 Jul;75(7):301-2.

- Cortas GA, Mehta SN, Abraham NS, Barkun AN. Selective cannulation of the common bile duct: a prospective randomized trial comparing standard catheters with sphincterotomes. *Gastrointest Endosc.* 1999 Dec;50(6):775-9.
- Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jul;70(1):80-8.
- de Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc.* 1999 Jan; 49(1):26–31.
- Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sánchez M, Pagés M, Pellisé M, Fernández-Cruz L, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1632-9.
- Fink AS. Current dilemmas in management of common duct stones. *Surg Endosc.* 1993 Jul-Aug;7(4): 285-91.
- Fulcher AS. MRCP and ERCP in the diagnosis of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6 Suppl):S178-82.
- Fulcher AS, Turner MA. Pitfalls of MR cholangiopancreatography (MRCP). *J Comput Assist Tomogr.* 1998 Nov-Dec;22(6):845-50.
- Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, Zfass AM, Baker KM. Half-Fourier RARE MR cholangiography: experience in 300 subjects. *Radiology.* 1998 Apr;207(1):21–32.
- Garrow D, Miller S, Sinha D, Conway J, Hoffman BJ, Hawes RH, et al. Endoscopic ultrasound: a metaanalysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 May;5(5):616-23.

- Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 26;(2):CD011549.
- Guarise A, Baltieri S, Mainardi P, Faccioli N. Diagnostic accuracy of MRCP in choledocholithiasis. *Radiol Med*. 2005 Mar;109(3):239-51.
- Hermann RE. The spectrum of biliary stone disease. *Am J Surg*. 1989 Sep;158(3):171-3.
- Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Aibe H, Shinozaki K, et al. Pitfalls in MR cholangiopancreatographic interpretation. *Radiographics*. 2001 Jan-Feb;21(1):23-37.
- Jeffrey RB Jr, Federle MP, Laing FC, Wall S, Rego J, Moss AA. Computed tomography of CBD stone. *Am J Roentgenol*. 1983 Jun;140(6):1179–1183.
- Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc*. 1974 May; 20(4):148-51.
- Kay CL. Which test to replace diagnostic ERCP--MRCP or EUS? *Endoscopy*. 2003 May;35(5):426-8.
- Ko Cw, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc*. 2002 Dec;56(6 Suppl):S165-9.
- Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan;81(1):143-149.

- Kohut M, Nowakowska-Dulawa E, Marek T, Kaczor R, Nowak A. Accuracy of linear endoscopic ultrasonography in the evaluation of patients with suspected common bile duct stones. *Endoscopy*. 2002 Apr;34(4):299–303.
- Kondo S, Isayama H, Akahane M. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol*. 2005 May;54(2):271–5.
- Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW, Nyberg DA. Biliary dilatation: defining level and cause by realtime US. *Radiology*. 1986 Jul;160(1):39–42.
- Ledro-Cano D. Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;19(11):1007-11.
- Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastroint Endosc*. 1998 Jul;48(1):1–10.
- Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. ASGE Standards of Practice Committee. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):1-9.
- Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S, Giussani A, Testoni PA. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):753-8.
- Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2000 Jan;32(1):3–9.
- McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968 May;167(5):752-6.

- McMahon CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic. *Abdom Imaging*. 2008 Jan-Feb;33(1):6-9.
- Meenan J, Tibble J, Prasad P, Wilkinson M. The substitution of endoscopic ultrasound for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: implications for service development and training. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Mar;16(3):299-303.
- Mendler MH, Bouillet P, Sautereau D, Chaumerliac P, Cessot F, Le Sidaner, et al. Value of MR cholangiography in the diagnosis of obstructive diseases of the biliary tree: a study of 58 cases. *Am J Gastroenterol*. 1998 Dec;93(12):2482–2490.
- Menon K, Barkun AN, Romagnuolo J, Friedman G, Mehta SN, Reinhold C, et al. Patient satisfaction after MRCP and ERCP. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2646-50.
- Mesihović R, Gribajcević M, Masić I. [Application of endoscopic ultrasound in diagnostics of biliary lithiasis]. *Med Arh*. 2006;60(6 Suppl 2):93-6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12.
- Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1051-7.
- Moreaux J. Prospective study of open cholecystectomy for calculous biliary disease. *Br J Surg*. 1994 Jan;81(1):116-9.
- Okada M, Fukada J, Toya K, Ito R, Ohashi T, Yorozu A. The value of drip infusion cholangiography using multidetector-row helical CT in patients with choledocholithiasis. *Eur Radiol*. 2005 Oct;15(10):2140–5.

- Ortega AR, Gómez-Rodríguez R, Romero M, Fernández-Zapardiel S, Céspedes Mdel M, Carrobbles JM. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of "idiopathic" acute pancreatitis. *Pancreas*. 2011 Mar;40(2):289-94.
- O'Toole D, Palazzo L. Choledocholithiasis - a practical approach from the endosonographer. *Endoscopy*. 2006 Jun;38(1 Suppl):S23-9.
- Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: Comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc*. 1995 Sep;42(3):225–31.
- Pickuth D, Spielmann RP. Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced spiral CT, US and ERCP. *Hepatogastroenterology*. 2000 Nov-Dec;47(36):1514-7.
- Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg*. 1999 Mar;229(3):362-8.
- Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, Rao C, Gupta R, Singh K. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of unexplained common bile duct dilatation on magnetic resonance cholangiopancreatography. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):66-70.
- Raval B, Kramer LA. Advances in the imaging of common duct stones using magnetic resonance cholangiography, endoscopic ultrasonography, and laparoscopic ultrasonography. *Semin Laparosc Surg*. 2000 Dec;7(4):232-6.
- Reinhold C, Taourel P, Bret PM, Cortas GA, Mehta SN, Barkun AN, et al. Choledocholithiasis: Evaluation of MR cholangiography for diagnosis. *Radiology*. 1998 Nov;209(2):435–42.

- Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary. *Ann Intern Med.* 2003 Oct;139(7):547-57.
- Saraswat VA, Sharma BC, Agarwal DK, Kumar R, Negi TS, Tandon RK. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Oct;19(10):1206-11.
- Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A cost trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Oct;96(10):2900-4.
- Schmidt S, Chevallier P, Novellas S, Gelsi E, Vanbiervliet G, Tran A, et al. Choledocholithiasis: repetitive thick-slab single-shot projection magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol.* 2007 Jan;17(1):241-50.
- Schofl R. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 2001 Feb;33(2):147-57.
- Schofl R, Haefner M. Diagnostic cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 2003 Feb;35(2):145-55.
- Schreurs WH, Juttmann JR, Stuijbergen WN, Oostvogel HJ, van Vroonhoven TJ. Management of common bile duct stones: selective endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy: short- and long-term results. *Surg Endosc.* 2002 Jul;16(7):1068-72.
- Sgouros SN, Bergele C. Endoscopic ultrasonography versus other diagnostic modalities in the diagnosis of choledocholithiasis. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec;51(12):2280-6.

- Simone M, Mutter D, Rubino F, Dutson E, Roy C, Soler L, et al. Three-dimensional virtual cholangioscopy: a reliable tool for the diagnosis of common bile duct stones. *Ann Surg*. 2004 Jul;240(1):82-8.
- Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci T, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):589–597.
- Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol*. 2000 May;41(3):269–72.
- Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc*. 1997 Feb;45(2):143-6.
- Sugiyama M, Atomi Y, Hachiya J. Magnetic resonance cholangiography using half-Fourier acquisition for diagnosing choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1998 Oct;93(10):1886–90.
- Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jan;55(1):17-22.
- Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Faerden AE, Fagertun H, Rosseland AR. Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function. *Arch Surg*. 1998 Feb;133(2):162-6.
- Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2008 Feb;67(2): 235-44.
- van Hoe L, Gryspeerdt S, Vanbeckevoort D, De Jaegere T, Van Steenberghe W, Dewandel P, et al. Normal Vaterian sphincter complex: Evaluation of morphology

and contractility with dynamic single-shot MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Jun;170(6):1497–500.

- Vázquez-Sequeiros E, González-Panizo Tamargo F, Boixeda-Miquel D, Milicua JM. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate suspicion of choledocholithiasis and absence of findings in magnetic resonance cholangiography. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011 Sep;103(9):464-71.
- Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS versus MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2006 Aug;64(2):248–54.
- Vitellas KM, Keogan MT, Spritzer CE, Nelson RC. MR cholangiopancreatography of bile and pancreatic duct abnormalities with emphasis on the single-shot fast spin-echo technique. *Radiographics*. 2000 Jul-Aug;20(4):939-57.
- Wallner BK, Schumacher KA, Weidenmaier W, Friedrich JM. Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with a T2-weighted contrast-enhanced fast sequence. *Radiology*. 1991 Dec;181(3):805–8.
- Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess*. 2004 Jun;8(25):1-234.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529-36.
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M, et al. British Society of Gastroenterology. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008 Jul;57(7):1004-21.

- Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):793-801.
- Yasuda K, Tanaka Y, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. Use of endoscopic ultrasonography in small pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1984;102:9-17.
- Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut*. 1999 Jan;44(1):118–22.

ANEXO 1. *Check-list* de estudos diagnósticos

Check-list de Estudos Diagnósticos			
Identificação do estudo (<i>Autor, título, referência, ano de publicação</i>)			
Questão central do estudo:			
Check-list preenchido por:			
SEÇÃO 1: VALIDADE INTERNA			
Em um estudo ou relatório diagnóstico		Este item pode ser graduado em	
1.1	Os pacientes a serem submetidos ao exame representam as características dos pacientes na prática?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.2	Os critérios de seleção estão claramente descritos?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.3	A referência padrão é capaz de identificar a condição corretamente?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.4	O período de realização do padrão-ouro e do teste em avaliação é razoavelmente pequeno para garantir que a condição nos pacientes não tenha se modificado?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.5	Toda a amostra, ou uma fração randômica da amostra, recebeu o padrão ouro de diagnóstico?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.6	Os pacientes foram submetidos ao mesmo padrão ouro independente do resultado do teste em avaliação?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.7	O padrão ouro foi independente do teste em avaliação, ou seja, o teste não faz parte do padrão-ouro?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.8	A descrição do teste em avaliação foi descrita com detalhes que permitam sua reprodução?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.9	A execução do padrão-ouro foi descrita em detalhes suficientes que permitam sua reprodução?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável

1.10	O teste em avaliação foi interpretado sem o conhecimento dos resultados do padrão-ouro?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.11	Os resultados do padrão ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.12	Resultados não mensuráveis ou intermediários foram relatados?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável
1.13	É realizada uma exposição das perdas do estudo?	De acordo Parcialmente de acordo Parcialmente em desacordo	Em desacordo Não relatado Não aplicável

SEÇÃO 2: AVALIAÇÃO GLOBAL DO ESTUDO

2.1	Quão confiáveis são as conclusões do estudo? Gradue em ++, +, ou –	
2.2	Os resultados do teste seriam os mesmos se fossem utilizados na prática?	

SEÇÃO 3: DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

3.1	Quantos pacientes foram incluídos no estudo? Quais os critérios de inclusão e exclusão utilizados?	
3.2	Qual a prevalência da doença na população da qual os pacientes foram selecionados?	
3.3	Quais as características principais da população de pacientes incluídos?	
3.4	Qual o teste sendo avaliado no estudo?	
3.5	Qual é o padrão ouro válido com o qual está sendo comparado o teste?	
3.7	Qual a sensibilidade estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%	
3.8	Qual a especificidade estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%	
3.9	Qual a razão de verossimilhança positiva estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%	
3.10	Qual a razão de verossimilhança negativa estimada do teste sendo avaliado? Inclua o Intervalo de Confiança 95%	
3.11	Como o estudo foi financiado?	
3.13	Há algum tem específico abordado pelo estudo?	

ANEXO 2. Trabalhos incluídos e excluídos com suas razões

Referências	Tipo de Estudo	Intervenção	Comparação	Status
de Lédinghen (1999)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE/ Colangiografia	Incluído
Zidi (1999)	Prospectivo	CRMN	CPRE/USE/ Colangiografia	Excluído
Materne (2000)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE/ Colangiografia/ Seguimento clínico	Incluído
Raval (2000)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Scheiman (2001)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE	Incluído
Kay (2003)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Ainsworth (2003)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE	Incluído
Kondo (2005)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE/IDUS	Incluído
Aubé (2005)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE/ Colangiografia/ Seguimento clínico	Incluído
Mesihovic (2006)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Sgouros (2006)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Verma (2006)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Ledro-Cano (2007)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Schmidt (2007)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE	Incluído
Fernández-Esparrach (2007)	Prospectivo	USE/CRMN	CPRE/Cirurgia/ Colangiografia/ IDUS/Seguimento clínico	Incluído
McMahon (2008)	Revisão	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Mariani (2009)	Prospectivo	USE/CRMN/ CPRE	Cirurgia	Excluído
Ortega (2011)	Prospectivo	USE	CRMN	Excluído
Vázquez-Sequeiros (2011)	Prospectivo	USE	CRMN	Excluído
Chen (2012)	Editorial	Não aplicável	Não aplicável	Excluído
Alper (2012)	Retrospectivo	USE/CRMN	CPRE	Excluído
Rana (2013)	Retrospectivo	USE	CRMN	Excluído

USE = Ultrassom Endoscópico; CRMN = Colangiorressonância Magnética Nuclear; CPRE = Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; IDUS = Ultrassom Intraductal

ANEXO 3. Trabalhos excluídos e suas razões

Referências	Motivo de Exclusão
Zidi (1999)	Comparação não exclusiva com USE
Raval (2000)	Revisão
Kay (2003)	Revisão
Mesihovic (2006)	Revisão
Verma (2006)	Revisão
Sgouros (2006)	Revisão
Ledro-Cano (2007)	Revisão
McMahon (2008)	Revisão
Mariani (2009)	Causas de pancreatite recorrente
Vázquez-Sequeiros (2011)	Todas CRMN previamente negativas
Ortega (2011)	Objetivou comparar causas de pancreatite
Chen (2012)	Editorial
Alper (2012)	Comparação com CPRE
Rana (2013)	Objetivou comparar causas de dilatação de via biliar

CPRE = Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; CRMN = Colangiorressonância Magnética Nuclear
 USE = Ultrassom Endoscópico