DIOGO TURIANI HOURNEAUX DE MOURA

**Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
versus ecoendoscopia no diagnóstico
anatomopatológico da estenose biliar com
suspeita de origem maligna: estudo comparativo
prospectivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa em Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. José Jukemura

**SÃO PAULO
2017**

“Diagnosis is not the end, but the beginning of practice.”

“O diagnóstico não é o fim, mas o começo da prática.”

Martin H. Fischer

Ao meu pai, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, e à minha mãe, Maria Luciana de Mello Turiani Hourneaux de Moura, presentes em todos os momentos de minha vida, pelo incentivo, amor desmedido, dedicação, honestidade e, também, por honrarem o sentido da palavra família.

À minha noiva e companheira, Bruna Fúria Buzetti, pelo apoio e amor incondicional, e de quem tantas horas foram abstraídas para que chegássemos até este momento. Amor, sem você nada disto seria possível.

Ao meu irmão, Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, exemplo de amizade, fidelidade e companheirismo.

Aos meus avós paternos (in memoriam), Olavo Hourneaux de Moura e Ivaneide Mendes Guimarães de Moura, e aos maternos, Sérgio Turiani e Nancy Maria de Mello Turiani, por todo carinho transmitido desde meu nascimento.

A todos os amigos que ajudaram na minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Jukemura, pelas orientações na dissertação de Mestrado, por todo conhecimento dividido nessa jornada e, também, pela oportunidade e incentivo em realizar meu Doutorado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Que privilégio foi tê-lo como meu orientador!

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu pai, maior mentor, incentivador e responsável pelo sucesso de minha formação ética e profissional. E, principalmente, minha grande fonte de inspiração e orgulho.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, por seu intenso e inestimável apoio científico e pessoal, desde a época de residência médica, incentivando-me na carreira acadêmica.

Aos professores Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, Ivan Cecconelo e Flair Carrilho que, juntos, formam a base do grandioso Departamento de Gastroenterologia.

Aos meus tios, tias, primos e primas, pela união, amor e amizade de nossa família.

Aos amigos Alexandre Turqueto, Marcelo Antunes, Pedro Augusto Tavares, Gustavo Shinzato, Renato Bastos Amorim e Romano Vasconcelos, agradeço por me incentivarem a prosseguir neste meu sonho e por compreenderem os momentos em que foram privados da minha presença.

À Universidade de Mogi das Cruzes e aos meus queridos professores, por toda base de meu conhecimento e formação médica.

Aos Drs. Carlos Eduardo Lima, Carlos Muraro e a toda equipe do Hospital Irmãos Penteado e do Hospital Municipal e Maternidade Mário Covas, por todo fundamento cirúrgico, meus sinceros agradecimentos e gratidão.

Aos colegas de diversos centros, especialmente aos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Hospital das Clínicas Luzia de Pinho Melo e da Santa Casa de Santos que, por acreditarem em nosso projeto de pesquisa, confiaram seus pacientes para a realização deste estudo.

Aos Drs. Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Felipe Iankelevich Baracat e Gustavo Luís Rodela Silva, pelo auxílio na coleta de dados e elaboração desta tese.

Aos residentes e estagiários do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e ajuda constantes.

À equipe do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: Dra. Caterina Pennachi, Dr. Carlos Furuya Júnior, Dr. Christiano Sakai, Dr. Dalton Chaves, Dr. Édson Ide, Dra. Elisa Baba, Dra. Eunice Chiba, Prof. Dr. Éverson Artifon, Dr. Gustavo Luz, Dra. Jeane Martins Mello, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Kengo Toma, Dr. Luiz Mestieri, Dr. Marcelo Magno, Dr. Marcos Eduardo Lera, Dr. Nelson Miyajima, Dr. Renato Baracat, Dr. Robson Ishida, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sebastião D'Antonio, Dr. Sérgio Eijii Matuguma, Dr. Sérgio Marques, Dr. Sérgio Ueda, Dra. Sonia Fylyk, Dr. Spencer Cheng, Dr. Thiago Ferreira de Souza, Dr. Tomazo Franzini e Dr. Toshiro Tomishigue, pela amizade e ensinamentos diários.

Aos assistentes do setor de Ecoendoscopia e Colangiopancreatografia, os meus mais sinceros votos de agradecimento pela infinita dedicação a este projeto.

Aos funcionários da Enfermagem e da secretaria do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela luta diária, visando sempre o bem-estar do paciente e colaboradores.

Ao Prof. Dr. Wanderlei Marques Bernardo e à senhora Creusa Maria Roveri Dal Bó, responsáveis pelas análises estatísticas do estudo, por toda ajuda e ensinamentos compartilhados.

Aos Drs. Ryan Yukimatsu Tanigawa e Danielle Azevedo Chacon, responsáveis pelas análises histológicas e citológicas do protocolo, pelo apoio constante e dedicação a este estudo.

Aos Profs. Drs. André Luis Montagnini, Fabrício Ferreira Coelho e Franz Robert Apodaca Torreza, membros da banca de qualificação desta Tese de Doutorado, pelas orientações e conselhos visando a melhoria de nosso estudo.

À senhora Maria Helena Vargas, pela revisão e diagramação desta Tese, assim como pela pronta ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

À professora Monica Galati, pela cuidadosa revisão ortográfica desta Tese.

À senhora Vilma Libério, secretária da pós-graduação do Programa em Ciências em Gastroenterologia, pela disponibilidade e orientações.

Aos pacientes, pela colaboração, paciência e tolerância e, principalmente, por acreditarem em nossa equipe e nos propósitos da investigação científica.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	14
2.1	Desfechos	15
2.1.1	Desfechos primários.....	15
2.1.2	Desfechos secundários.....	15
3	MÉTODOS	17
3.1	Aspectos Éticos	18
3.2	Informações Institucionais	19
3.3	Amostra	19
3.3.1	Cálculo amostral	19
3.3.2	Seleção dos pacientes	20
3.4	Critérios de inclusão e exclusão	20
3.4.1	Critérios de inclusão.....	20
3.4.2	Critérios de exclusão.....	21
3.5	Etapas técnicas dos procedimentos	21
3.5.1	Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina	26
3.5.2	CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar	28
3.5.3	Análises anatomopatológicas.....	30
3.6	Padrão-Ouro.....	33
3.7	Coleta de Dados.....	34
3.8	Análise Estatística	34
3.9	Origem dos Recursos Financeiros	37
4	RESULTADOS.....	38
4.1	Seleção dos Pacientes	39
4.2	Dados Clínicos e Demográficos da População	40
4.3	Análise Descritiva dos Resultados	43
4.4	Análise comparativa entre os métodos.....	56
4.5	Subanálise dos Resultados entre os Métodos	62
4.5.1	Comparação entre escovado citológico e biópsia transpapilar	63
4.5.2	Comparação entre as técnicas de capilaridade e vácuo na EE-PAAF.....	65
4.5.3	Comparação dos métodos em relação às lesões proximais e distais	66
4.5.4	Comparação entre os métodos em relação às lesões extraductais e intraductais.....	68

4.5.5	Comparação dos métodos em relação às lesões maiores e menores que 1,5 cm.....	70
4.5.6	Análise incluindo apenas lesões de pâncreas.....	72
4.6	Complicações.....	74
5	DISCUSSÃO	76
6	CONCLUSÕES	99
7	ANEXOS	102
8	REFERÊNCIAS.....	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	- Acurácia
ASA	- <i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedade Americana de Anestesiologistas)
BD	- Bilirrubina direta
BI	- Bilirrubina indireta
BT	- Bilirrubina total
CA 19-9	- Antígeno de carboidrato 19-9
CA	- Câncer
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCA	- Colangiocarcinoma
CEA	- Antígeno carcinoembrionário
CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
CPRE-PAAF	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com punção aspirativa com agulha fina
CRMN	- Colangiorressonância magnética
D2	- Segunda porção duodenal
DIA	- <i>Digital image analysis</i> (análise de imagem digital)
DP	- Desvio padrão
E	- Especificidade
EE	- Ecoendoscopia
EE-FNB	- Ecoendoscopia com biópsia com agulha fina (<i>fine needle biopsy</i>)
EE-PAAF	- Ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina
ESGE	- <i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> (Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal)
FA	- Fosfatase alcalina
FISH	- <i>Fluorescence in situ hybridization</i> (hibridação <i>in situ</i> por fluorescência)
FNB	- <i>Fine needle biopsy</i> (biópsia por agulha fina)
GGT	- Gama glutamil transferase
Hb	- Hemoglobina
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Ht	- Hematócrito
IDUS	- Ultrassom intraductal (<i>intraductal ultrasound</i>)
INR	- Razão normalizada internacional

IPMN	- Neoplasia mucinosa papilar intraductal
ITT	- Intenção de tratamento
M2-PK	- M2-piruvato quinase
Máx	- Máximo
Mín	- Mínimo
miRNA	- microRNA
NCCN	- <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (Rede Nacional Abrangente de Câncer)
OCT	- <i>Optical coherence tomography</i> (Tomografia por coerência óptica)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAAF	- Punção aspirativa com agulha fina
PDAC	- Adenocarcinoma ductal pancreático
PET-scan	- Cintilografia por emissão de pósitrons
PP	- Por protocolo
ROSE	- <i>Rapid on-site evaluation</i> (avaliação rápida no local)
RPM	- Rotações por minuto
RVN	- Razão de verossimilhança negativa
RVP	- Razão de verossimilhança positiva
S	- Sensibilidade
STARD	- <i>Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies</i> (Normas para Relatórios de Estudos de Acurácia Diagnóstica)
TC	- Tomografia computadorizada
TGO	- Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	- Transaminase glutâmico- pirúvica
TTPA	- Tempo de tromboplastina parcial ativada
US	- Ultrassom
VEGF	- Fator de crescimento endotelial
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem artística da ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina na lesão pancreática.....	23
Figura 2 - Imagem artística do escovado citológico de lesão acometendo via biliar proximal durante exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	24
Figura 3 - Imagem artística da biópsia transpapilar de lesão acometendo via biliar distal durante exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	25
Figura 4 - Agulha para punção aspirativa utilizada na ecoendoscopia.....	27
Figura 5 - Imagem artística das agulhas utilizadas na ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina	27
Figura 6 - Escova citológica utilizada no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	28
Figura 7 - Fio guia utilizado no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	29
Figura 8 - Pinça de biópsia utilizada no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	29
Figura 9 - Material para coleta de amostras anatomopatológicas	30
Figura 10 - Seleção dos pacientes	39
Figura 11 - Imagens de lesão extraductal causando compressão da via biliar durante a ecoendoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	43
Figura 12 - Imagens de lesão intraductal da via biliar durante a ecoendoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.....	43
Figura 13 - Imagens de ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina via bulbo duodenal de duas lesões sólidas	46
Figura 14 - Escovado citológico de estenose em colédoco distal durante o exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.....	49

Figura 15 - Biópsia transpapilar de estenose em colédoco distal durante o exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.....	49
Figura 16 - Punção aspirativa com agulha fina pela técnica a vácuo.....	52
Figura 17 - Retirada gradual do estilete durante punção aspirativa por agulha fina pela técnica de capilaridade	53
Figura 18 - Fluorograma dos resultados finais.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da população	41
Tabela 2 - Valores descritivos das variáveis dos exames laboratoriais pré-operatórios.....	42
Tabela 3 - Topografia e via de acesso das lesões suspeitas.....	44
Tabela 4 - Distribuição de frequências dos pacientes segundo o diagnóstico anatomopatológico obtido por meio de CPRE e EE	46
Tabela 5 - Frequências absolutas e relativas dos resultados da CPRE	47
Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas dos resultados da EE- PAAF	50
Tabela 7 - Índice de concordância da CPRE e da EE no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar.....	56
Tabela 8 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como benignos	57
Tabela 9 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como malignos	58
Tabela 10 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos	59
Tabela 11 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos.....	59
Tabela 12 - Índice de acurácia dos métodos na análise por protocolo, considerando os resultados suspeitos como benignos.....	60
Tabela 13 - Índice de acurácia dos métodos na análise por protocolo, considerando os resultados suspeitos como malignos	61
Tabela 14 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por protocolo, considerando os casos suspeitos como benignos.....	61

Tabela 15 - Índice de acurácia dos métodos por meio da CPRE na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como benignos.....	63
Tabela 16 - Índice de acurácia dos métodos por meio da CPRE na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como malignos	64
Tabela 17 - Índices de acurácia das técnicas de EE-PAAF na análise por intenção de tratamento	65
Tabela 18 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a região anatômica	66
Tabela 19 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a região anatômica	67
Tabela 20 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a localização da lesão	68
Tabela 21 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a localização da lesão.....	69
Tabela 22 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a medida da lesão	70
Tabela 23 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a medida da lesão.....	71
Tabela 24 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, nos casos de lesões pancreáticas.....	72
Tabela 25 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, nos casos de lesões pancreáticas.....	73

RESUMO

Moura DTH. *Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica versus ecoendoscopia no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar com suspeita de origem maligna: estudo comparativo prospectivo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: As estenoses biliares são sempre desafiadoras, tanto no diagnóstico como na conduta terapêutica aplicada, seja ela curativa ou paliativa. A obtenção de espécimes se faz necessária uma vez que muitas doenças benignas mimetizam as neoplasias biliopancreáticas, tornando o diagnóstico anatomopatológico fundamental. Apesar da baixa acurácia, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é o método tradicionalmente utilizado para diagnosticar estenoses biliares por meio do escovado citológico e da biópsia transpapilar. Por outro lado, diversos estudos têm reportado acurácia satisfatória da ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF). Este estudo propõe comparar prospectivamente esses métodos no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar com suspeita de origem maligna. **Métodos:** Após a realização do cálculo amostral, 50 pacientes com estenoses biliares com suspeita maligna foram submetidos à CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar e à EE-PAAF durante a mesma sedação ou com intervalo máximo de sete dias. O padrão-ouro do resultado anatomopatológico dos métodos foram a cirurgia e o seguimento clínico por pelo menos seis meses. Foram avaliados os índices de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e acurácia), de concordância e as complicações entre os métodos, além da realização de subanálises, incluindo avaliação de técnicas, localização anatômica e tamanho da lesão. **Resultados:** O diagnóstico anatomopatológico obtido na associação dos dois métodos nos 50 pacientes (26 mulheres e 24 homens, com média de idade de 63,08 anos) foram: 47 malignos, um suspeito para malignidade e dois benignos. O diagnóstico definitivo definido pelo padrão-ouro demonstrou 48 estenoses malignas e duas benignas. O tamanho médio das lesões foi 3,48 cm, sendo 31 lesões extraductais e 19 intraductais, bem como 35 distais e 15 proximais. Na análise por intenção de tratamento, sensibilidade, especificidade e acurácia da EE foram superiores aos

resultados da CPRE (93,8%, 100% e 94% contra 60,4%, 100% e 62%, respectivamente) ($p=0,034$) com índices de complicações semelhantes. Não houve concordância entre os métodos e a combinação deles aumentou a sensibilidade e acurácia para 97,9% e 98%, respectivamente. Nas subanálises, a EE foi superior à CPRE tanto nas lesões extraductais com acurácia de 100% contra 54,8%, $p=0,019$, quanto nas lesões maiores que 1,5 cm (95,8% contra 61,9%, $p=0,031$). Entretanto os resultados foram semelhantes nas lesões intraductais e nas menores que 1,5 cm. Não houve diferença significativa entre os métodos nas análises de lesões proximais, distais e pancreáticas. Nas subanálises das técnicas empregadas, o escovado citológico e a biópsia transpapilar apresentaram resultados semelhantes entre si, tal como as técnicas de capilaridade e vácuo.

Conclusão: A EE-PAAF é superior à CPRE associada ao escovado citológico e à biópsia transpapilar, com índices de complicações semelhantes. Não há concordância entre os métodos e a associação deles aumenta os índices de acurácia. A EE-PAAF é superior à CPRE com obtenção de espécimes na avaliação de lesões extraductais e nas maiores que 1,5 cm e é semelhante nas intraductais e nas menores que 1,5 cm. O escovado citológico e a biópsia transpapilar apresentam resultados semelhantes entre si, tal como as técnicas de capilaridade e vácuo. Não há diferença entre os métodos nas análises individuais de lesões distais, proximais e pancreáticas.

Descritores: endossonografia; pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica; colestase; neoplasias; sensibilidade e especificidade.

ABSTRACT

Moura DTH. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: a prospective comparative study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background and Aims: Biliary strictures are always a challenging clinical scenario and the anatomopathological diagnosis is essential in the therapeutic management, whether for curative or palliative purposes. The acquisition of specimens is necessary since many benign diseases mimic biliopancreatic neoplasms. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the traditionally used method, despite its low accuracy based on biliary brush cytology and forceps biopsy. On the other hand, several studies reported good accuracy rates using endoscopic ultrasound guided-fine needle aspiration (EUS-FNA). The aim of this prospective study is to compare the accuracy of EUS and ERCP for tissue sampling of biliary strictures. **Methods:** After performing the sample calculation, fifty consecutive patients with indeterminate biliary strictures were included to undergo ERCP and EUS procedures on the same sedation or with a maximum interval of 7 days. The gold standard method was surgery or six months' follow-up. Evaluation of the accuracy indices (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, positive and negative likelihood ratio and accuracy), concordance and adverse events among the methods were performed. Also, subtype analyses of the techniques evaluation, anatomical localization and size of the lesion were included. **Results:** The final diagnosis reported in 50 patients (26 Female and 24 Male with a mean age of 63.08 years old) was 47 malignant, one suspicious for malignance and two benign lesions. Thirty-one lesions were extraductal and 19 intraductal, 35 were distal and 15 proximal strictures. The mean size of the lesion was 3.48 cm. In the intention-to-treat analysis, the sensibility and accuracy of EUS-FNA were superior than ERCP tissue sampling with biliary brush cytology and intraductal forceps biopsy (93.8%, 94% vs. 60.4%, 62%, respectively) ($p=0.034$), with similar adverse events. There was no concordance between the methods and combining both methods improved the sensitivity and accuracy for 97.9% and 98%, respectively. In the subtype analyses, the EUS-FNA was superior, with a higher accuracy than ERCP tissue sampling in evaluating extraductal lesions (100% vs. 54.8%, $p=0.019$)

and in those larger than 1.5 cm (95.8% vs. 61.9%, $p=0.031$), but were similar in evaluating intraductal lesions and lesions smaller than 1.5 cm. There was no significant difference between the methods in the analyses of proximal, distal and pancreatic lesions. In the subtype analyses of the techniques employed, the brush cytology and the intraductal transpapillary biopsy presented similar results, as well as capillary and suction techniques. **Conclusion:** EUS-FNA is better than ERCP tissue sampling with biliary brush cytology and intraductal forceps biopsy with similar adverse events. There is no concordance between the methods and their association increases the accuracy. EUS-FNA is superior to ERCP tissue sampling in the assessment of extraductal lesions and in those larger than 1.5 cm and similar in the intraductal and in the lesions smaller than 1.5 cm. The brush cytology and intraductal transpapillary biopsy present similar results as well as capillary and suction techniques. There are no differences between methods in individual analyses of distal, proximal and pancreatic lesions.

Descriptors: endosonography; cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; cholestasis; neoplasms; sensitivity and specificity.

1 INTRODUÇÃO

As estenoses biliares são sempre desafiadoras, tanto no diagnóstico como na conduta terapêutica aplicada, seja ela curativa ou paliativa. História clínica, exame físico, subsidiários e anatomopatológico são fundamentais, visando diferenciar as estenoses em benignas ou malignas¹⁻³.

Além das causas de estenoses de origem benigna mais frequentes, como as pós-cirúrgicas (pós-transplante, iatrogênica), as inflamatórias (colangite esclerosante primária ou secundária) e as pancreáticas (pancreatite aguda ou crônica, pseudocisto), também são conhecidas outras causas, como as provenientes de infecções (síndrome da imunodeficiência adquirida, parasitas ou colangite recorrente), pós-radiação, sarcoidose, doença hepática policística e tumores benignos (epiteliais como adenomas, cistoadenomas e papilomas, endócrinos e não epiteliais da via biliar), todas com quadros clínicos e de imagem semelhantes a doenças neoplásicas malignas da região^{1,4}.

Entre as estenoses malignas, encontram-se os tumores primários da via biliar (colangiocarcinoma [CCA]), os que invadem ou comprimem a via biliar (câncer [CA] de pâncreas, CA de vesícula biliar e carcinoma hepatocelular) e as metástases linfonodais (mama, cólon, estômago, ovário, melanoma e linfoma)^{1,4}.

As estenoses malignas dessa região estão divididas em intra-hepática e extra-hepática, sendo a última dividida em proximal e distal³. As causas

mais comuns são o CA de pâncreas e o CCA^{1,2}. O primeiro contribui com 40% a 60% das neoplasias do confluente duodeno-biliopancreático; já a incidência do CCA varia de acordo com a localização geográfica, e as taxas mais elevadas são encontradas no Sudeste Asiático^{5,6}.

Os sintomas decorrentes das estenoses malignas comumente se manifestam em estágios avançados da doença, sendo o diagnóstico precoce difícil, porém, quando realizado, altera positivamente o prognóstico do paciente^{3,7,8}.

Entre os exames não invasivos que podem auxiliar o diagnóstico diferencial dessas lesões, destacam-se os marcadores tumorais séricos e os exames de imagem^{7,9-14}.

Os dois marcadores tumorais disponíveis para auxílio na detecção de tumores que causam estenoses da via biliar são o antígeno de carboidrato 19-9 (CA19-9) e o antígeno carcinoembrionário (CEA). Ambos são amplamente utilizados na investigação de neoplasias malignas do estômago, cólon e pâncreas, porém inespecíficos nas estenoses biliares¹²⁻¹⁴.

O ultrassom abdominal (US), a tomografia computadorizada (TC), a colangiorressonância magnética (CRNM) e a cintilografia por emissão de pósitrons (PET-scan) compõem o armamentário empregado para o diagnóstico não invasivo das lesões malignas que acometem a via biliar^{9,11,14}.

O ultrassom transabdominal é o método mais simples, com menor custo financeiro e frequentemente o primeiro exame na abordagem ao paciente, sendo útil em demonstrar a dilatação de ductos biliares, porém é pouco sensível na detecção etiológica da estenose biliar¹¹.

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de abdômen são consideradas os métodos não invasivos padrão-ouro não apenas no diagnóstico, mas também no estadiamento dos tumores pancreáticos, pois demonstram tanto a presença de metástases a distância como a relação do tumor com estruturas adjacentes da via biliar, mas a TC é menos específica no diagnóstico da estenose biliar, sendo reportadas falhas diagnósticas em até dois terços dos tumores biliares^{7,14,15}.

A colangiorressonância magnética obtida das imagens fontes adquiridas pela ressonância magnética permite definir o nível da estenose biliar e identificar as características sugestivas de malignidade, como extensão da estenose maior que 10 mm e contornos irregulares¹⁶. Nos casos de CCA, a CRNM oferece vantagens sobre outros métodos não invasivos e, assim como a TC, é indicada pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) no diagnóstico e seguimento do CCA¹⁷.

Já a cintilografia por emissão de pósitrons tem se demonstrado útil no diagnóstico e seguimento de lesões pancreáticas, porém, nos casos de CCA, a atual diretriz da NCCN, embora reconheça que existem evidências emergentes sobre o método, considera o papel deste como incerto e ainda não o recomenda^{17,18}.

Entre os estudos invasivos realizados por meio de exames endoscópicos, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a ecoendoscopia (EE) são essenciais para o diagnóstico da estenose biliar de origem indeterminada. Ambas possibilitam a visualização da altura da estenose, as possíveis causas desta e a obtenção de espécimes para avaliação anatomopatológica^{7,19-21}.

Além desses métodos tradicionais, outros foram desenvolvidos, alguns envolvendo avanços na imagem, como a colangioscopia, a tomografia de coerência óptica (OCT), o ultrassom intraductal (IDUS) na CPRE, o contraste *enhanced* e a elastografia na EE, e outros envolvendo o estudo celular, como a endomicroscopia confocal^{20,22-27}.

Entretanto, esses métodos inovadores de imagem, exceto a colangioscopia, não apresentam a possibilidade de amostra celular ou tecidual, e a obtenção de espécimes é essencial uma vez que muitas doenças benignas mascaram as neoplasias biliopancreáticas, tornando o diagnóstico concreto difícil apenas por meio de exames de imagem^{20,22,28,29}.

Os métodos atualmente utilizados na definição do diagnóstico anatomopatológico são os seguintes: escovado citológico, biópsia transpapilar, colangioscopia com biópsia por meio da CPRE e punção aspirativa com agulha fina (PAAF) por meio da EE^{1,2,30}. Outro método passível de obtenção de amostra tecidual é a biópsia percutânea guiada por US ou TC; no entanto, este tem sido pouco aplicado pelo maior risco de disseminação de células tumorais^{31,32}.

Pelo fato de muitos pacientes com estenoses biliares indeterminadas serem avaliados e tratados tradicionalmente pela CPRE, a aspiração de bile foi o primeiro método na aquisição de espécime celular²⁰. Trata-se de um método acessível e seguro, mas, apesar da alta especificidade, sua sensibilidade para a detecção de malignidade é baixa, variando entre 6% e 32%³³⁻³⁷.

Com a evolução dos dispositivos empregados na CPRE, o escovado citológico se tornou o método mais utilizado na aquisição de espécimes²⁰.

Osnes *et al.*³⁸ foram os primeiros a reportar o uso desse método, em uma pequena série de 17 pacientes com anormalidades do ducto biliar, o diagnóstico maligno foi feito em oito pacientes; destes, sete foram confirmados pela cirurgia e um pela autópsia.

Apesar da especificidade do escovado citológico se aproximar de 100%, a sensibilidade é modesta, variando bastante entre os estudos, com melhores resultados em casos de doenças intraductais, como o CCA³³⁻⁴⁸. A razão para a enorme variação dos resultados de sensibilidade pode ser explicada por falhas na aquisição de espécimes e erros na interpretação do patologista. Entre as causas de falhas na aquisição de espécimes, estão: escovação do local inadequado em razão do tamanho ou da localização da lesão, fibrose extensa causada pelo tumor e presença de epitélio benigno recobrimdo a lesão maligna. Já as falhas em relação à interpretação do patologista são oriundas de mudanças sutis em lesões bem diferenciadas, falta de familiaridade com os critérios de diagnóstico de lesão neoplásica, má preservação celular e subestimação da importância do fundo do esfregaço^{1,49}.

Trata-se, portanto, de um procedimento simples e com raras complicações, mas com maior sensibilidade que o aspirado de bile e, dada sua elevada especificidade, é confiável nos casos positivos para malignidade^{20,37}.

No entanto, em virtude da baixa sensibilidade do escovado citológico, recentemente diversos estudos têm utilizado marcadores biológicos e técnicas moleculares^{20,50-55}. Entre os marcadores biológicos, o M2-piruvato quinase (M2-PK), o fator de crescimento endotelial (VEGF), o perfil lipídico e os compostos orgânicos voláteis aumentaram, em estudos iniciais, a sensibilidade de 52,9%

para 100% e a especificidade de 72,7% para 94,1%. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar a eficiência destes⁵¹⁻⁵⁴.

Quanto às técnicas moleculares, a de maior destaque é a *fluorescence in situ hybridization* (FISH), uma técnica citogenética, que utiliza *probes* de DNA marcados com fluorescência para identificar anormalidades cromossômicas, avaliando a presença ou ausência de sequências específicas de DNA^{50,55-57}.

Outro método tradicional para aquisição de espécimes por CPRE é a biópsia transpapilar que, embora exija mais tempo e apresente certo grau de dificuldade técnica, pode proporcionar obtenção de maior contingente tecidual quando realizada adequadamente, permitindo ao patologista melhor assertiva quanto ao padrão histológico e à profundidade, informações estas não obtidas por outros métodos².

A utilização da biópsia transpapilar é reportada há alguns anos, e seus resultados são bastante heterogêneos, com taxas de sensibilidade em torno de 30% a 88%. Essa variedade, tal como no escovado citológico, demonstra altas taxas de falsos negativos, o que não permite o diagnóstico de certeza em uma estenose biliar benigna. A especificidade, assim como em outros métodos de obtenção de espécimes, é elevada, frequentemente superior a 95%^{2,35,39-41,58-65}.

A baixa sensibilidade da biópsia transpapilar e a variação de seus resultados publicados podem ser atribuídas às dificuldades técnicas do procedimento, como biópsia guiada por radioscopia, restrição em abrir a pinça frente a estenoses estreitas, fibrose ou ulceração associada ao tumor e compressão extrínseca da via biliar^{2,30,48,60,61}.

Os estudos comparativos entre o escovado citológico e a biópsia transpapilar apresentam resultados heterogêneos. Alguns demonstraram superioridade da biópsia transpapilar^{35,62,64}; outros, do escovado citológico^{39,40,65}. Diversos estudos comprovam que a combinação dos métodos aumenta a taxa de sensibilidade, que chega até 74%^{41,62,64,65}.

Com o intuito de melhorar o diagnóstico das estenoses biliares, novas técnicas têm surgido, como a colangioscopia, que permite a visualização do tecido suspeito; a identificação de anormalidades, como vasos dilatados e tortuosos; as projeções mucosas e vilosidades; as áreas ulceradas e nódulos intraductais, além das biópsias sob visão direta^{2,66-68,69}. Entretanto, a baixa sensibilidade da histologia obtida^{67,68}, o alto custo e a exigência de alta *expertise* comprometem o uso rotineiro desse método, além de estarem associados à maior taxa de efeitos adversos quando comparados à CPRE de maneira isolada⁷⁰.

Outro dispositivo capaz de obter espécimes é a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com punção aspirativa com agulha fina (CPRE-PAAF), o qual é raramente utilizado pois, além da dificuldade técnica, demonstrou baixa sensibilidade quando comparado a qualquer outro método^{41,71}.

Além dos métodos tradicionais e inovadores acima descritos, existe a possibilidade de obtenção de espécimes por meio da análise citológica de próteses biliares que, apesar de simples e segura, não é considerada de primeira linha, pois, além do baixo rendimento, é evidente que qualquer método de obtenção de espécimes deve ser realizado na primeira abordagem, não devendo ser adiado até a troca da prótese biliar^{20,60}.

Na maioria das séries, o escovado biliar e a biópsia transpapilar têm sensibilidade maior para o CCA do que para lesões extrínsecas da via biliar, como o CA de pâncreas, com resultados variando de 44% a 89% e de 30% a 65%, respectivamente^{33,35,39,72-74}, o que não surpreende, uma vez que as lesões primárias da via biliar se originam a partir do epitélio do lúmen da via biliar, diferentemente das lesões que comprimem a via biliar, como CA de pâncreas, CA de vesícula biliar, carcinoma hepatocelular ou lesões metastáticas^{2,57,75,76}. Sendo assim, outros métodos para obtenção de material anatomopatológico são necessários¹.

Ao longo dos últimos anos, a EE tornou-se uma ferramenta valiosa no diagnóstico da estenose biliar indeterminada, não só melhorando a acurácia do estadiamento local de tumores que acometem a via biliopancreática, mas também permitindo a obtenção de espécimes para diagnóstico anatomopatológico por meio da punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF)^{77,78}.

Comparado com outras técnicas, esta apresenta vantagens, como a visualização e a punção em tempo real de lesões ou linfonodos que algumas vezes não foram visualizados em outros exames de imagem, uma vez que sua resolução espacial é superior à da CRMN e à da TC na avaliação de lesões pancreáticas e linfonodos menores que 2 cm^{21,48,79}.

Diversos estudos têm utilizado a EE-PAAF no diagnóstico da estenose biliar de origem indeterminada, com sensibilidade heterogênea, variando de 46% a 100%^{19,21,30,48,78-88}.

Moura *et al.*¹, em recente revisão sistemática e metanálise, realizada no Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, demonstraram que a EE

é superior à CPRE no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar maligna. Entretanto, esse estudo apresentou como limitação a avaliação das lesões de maneira generalizada, não estudando individualmente o tamanho e a topografia das lesões, além de apenas incluir um pequeno número de trabalhos prospectivos comparativos, nos quais não foram realizados cálculos amostrais, diminuindo o índice de evidência destes.

Ao analisar exclusivamente a EE-PAAF em estenoses biliares indeterminadas e separar as lesões proximais das distais, Sadegui *et al.*⁷⁸ observaram respectivamente sensibilidade e especificidade de 76% e 100% nas lesões proximais e de 83% e 100% nas distais.

Especificamente em lesões pancreáticas, a EE-PAAF demonstra resultados satisfatórios, como evidenciado em metanálise⁸⁹, incluindo 33 estudos, os quais demonstraram sensibilidade de 85% a 91% e especificidade de 94% a 98%, com valor preditivo positivo de 98% a 99%.

Algumas variáveis do procedimento ainda geram incertezas sobre a técnica ideal de EE-PAAF, por exemplo, a técnica com ou sem vácuo, o tamanho da agulha, o número de punções, a PAAF ou a biópsia por agulha fina (*fine needle biopsy* [FNB]) e a presença ou não do citopatologista em sala^{77,89-93}.

As técnicas utilizadas frequentemente na EE-PAAF para obtenção de espécimes são punção sem vácuo, capilaridade e vácuo com seringa. Na técnica de capilaridade, há a retirada lenta e gradual do estilete que já vem introduzido no lúmen da agulha pelo fabricante; já a técnica a vácuo com seringa é realizada por meio de seringa de 20 mL fornecida pelo fabricante,

com a posição do êmbolo em 5 mL, 10 mL, 15 mL ou 20 mL⁷⁹. Os resultados heterogêneos entre os diversos estudos comparando as técnicas não permitem um consenso sobre qual delas é superior^{79,92,93}.

Atualmente, três tamanhos de agulhas para EE-PAAF são comercializados: 19 G, 22 G e 25 G. Diversos estudos já publicados sobre os diferentes tamanhos de agulhas demonstram resultados heterogêneos e, aparentemente, nenhuma agulha demonstra ser superior em relação às outras^{89,94}. Bang *et al.*⁹⁵ propuseram um algoritmo para escolha da agulha: 25 G para punções transduodenais, 22 G ou 25 G para outras punções e 19 G para procedimentos terapêuticos.

O número de punções necessárias pode variar de acordo com a localização e o tamanho da lesão, com o tipo de agulha e, ainda, pode ser reduzido com a avaliação do espécime pelo citopatologista em sala (*rapid on-site evaluation* [ROSE])².

Alguns estudos demonstram que a ecoendoscopia com biópsia com agulha fina (EE-FNB) fornece maior acurácia no diagnóstico de lesões sólidas pancreáticas quando comparada à EE-PAAF, pois, teoricamente, esse procedimento permite maior obtenção tecidual e melhor preservação da arquitetura celular^{96,97}. Entretanto, outras avaliações não demonstraram benefícios concretos, exceto pelo menor número de punções para obtenção adequada de espécimes^{98,99}. Possíveis indicações da EE-FNB incluem falhas na EE-PAAF, ausência de ROSE e diagnósticos de patologias que necessitam de mais tecido para conclusão diagnóstica, como metástases, tumores neuroendócrinos, linfomas e pancreatite crônica⁷⁹.

Além dos métodos tradicionais de obtenção de espécimes pela EE-PAAF, novos procedimentos para obtenção de espécimes por meio da EE têm surgido, como o escovado citológico e a biópsia com pinça introduzidos por meio da agulha de 19 G. Essas técnicas são comumente utilizadas em lesões císticas, mas alguns estudos demonstram o uso em lesões sólidas. Entretanto, ainda não há estudos na literatura sobre o uso da escova citológica e da micropinça em estenoses biliares indeterminadas^{100,101}.

A presença do citopatologista em sala para avaliação dos espécimes obtidos pelo EE-PAAF tem aumentado cada vez mais, com diversos estudos demonstrando superioridade do ROSE em relação à EE-PAAF isolada, pois o especialista permite avaliar se o espécime obtido é adequado no momento do procedimento¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Sabe-se que a associação de métodos, como a CPRE com amostra anatomopatológica e a EE-PAAF, demonstra melhora dos índices de acurácia no diagnóstico das estenoses biliares indeterminadas^{31,41,45,84,85}, porém, mesmo com a ampla disponibilidade, a decisão de realizar a EE juntamente com a CPRE não é universal, tampouco necessariamente indicada em todas as situações²⁰.

A experiência do patologista em doenças biliopancreáticas é fator determinante na melhora da acurácia, sendo a diferença na análise do patologista especialista e generalista frequente, tornando o treinamento e o uso de critérios estabelecidos obrigatórios^{84,106,107}.

Normalmente, os espécimes são divididos em cinco categorias: inadequado, benigno, atípico, suspeito ou maligno¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Alguns autores

relatam um aumento da sensibilidade na detecção de malignidade quando consideram resultados como displasia^{75,107,108}, suspeitos e atípicos^{55,87,106}, como malignos. De forma oposta, outros consideram estes como benignos ou realizam o cálculo dos índices de acurácia das duas maneiras^{41,85}.

Idealmente, qualquer técnica de amostragem tecidual deve ter alta sensibilidade para detecção de malignidade, mantendo a especificidade absoluta e, como em qualquer outro procedimento, deve ser segura, simples e com custo acessível para que possa ser amplamente utilizada^{1,20}.

A realidade financeira e estrutural da maioria dos serviços em nosso meio não permite a utilização de diversas técnicas inovadoras, tampouco a presença do patologista em sala e, por esses motivos, as técnicas mais empregadas para o diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar com suspeita de malignidade e que apresentam resultados adequados continuam sendo a CPRE, por meio do escovado citológico e da biópsia transpapilar, e a EE-PAAF.

Apesar de recente revisão sistemática e metanálise¹ ter estudado a EE e a CPRE no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar com suspeita maligna na busca pelo melhor método para obtenção do diagnóstico anatomopatológico, as limitações desta, como o fato de não estudar individualmente o tamanho e a localização das lesões e a ausência de cálculo amostral dos estudos incluídos, justificam a realização deste protocolo.

2 OBJETIVO

Comparar a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com o auxílio do escovado citológico e da biópsia transpapilar com a ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar com suspeita de origem maligna.

2.1 Desfechos

2.1.1 Desfechos primários

Comparar os índices de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e acurácia), dos métodos correlacionados ao padrão-ouro (análise da peça cirúrgica e o seguimento (*follow-up*) do paciente pelo período mínimo de seis meses).

2.1.2 Desfechos secundários

- a) Analisar os índices de acurácia por meio da associação dos métodos.
- b) Estabelecer o nível de concordância entre os métodos.
- c) Avaliar as complicações imediatas e mediatas dos procedimentos.

d) Realizar subanálise, por meio de estudos comparativos, entre o escovado citológico e a biópsia transpapilar mediante a CPRE, as técnicas de capilaridade e vácuo por meio da EE, e, ainda, a comparação entre a CPRE e a EE em relação às lesões proximais e distais, extraductais e intraductais, maiores e menores que 1,5 cm e, exclusivamente, em lesões pancreáticas.

3 MÉTODOS

A formatação do protocolo foi baseada no *checklist Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies* (STARD) (Anexo A).

3.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e Plataforma Brasil sob o número do parecer 1.627.449 (Anexo B), e as normas de conduta e os princípios éticos foram respeitados segundo a Declaração de Helsinque (1975) - 6ª revisão, realizada na 59ª Assembleia Médica Mundial, sediada em Seul, Coreia do Sul, em outubro de 2008.

Os pacientes selecionados para o estudo foram informados e esclarecidos sobre este e, assim, aceitaram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre os moldes éticos da Plataforma Brasil e da CAPPesq.

3.2 Informações Institucionais

O presente estudo foi realizado no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal, localizado no sexto andar do prédio dos ambulatórios do HC-FMUSP.

3.3 Amostra

3.3.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral fundamentou-se nas diferenças de sensibilidade dos métodos, a qual foi estimada em recente revisão sistemática e metanálise previamente a este estudo¹.

Nessa revisão sistemática e metanálise, os resultados da sensibilidade da EE-PAAF e da CPRE com aquisição de espécimes foram de 76,4% e 48,7 %, respectivamente¹.

O cálculo amostral foi realizado por meio do *software online Power calculator for binary outcome superiority trial*, utilizando um nível de significância estatística de 5% e um poder estatístico de 80%¹¹⁰.

O tamanho amostral calculado pelo *software* foi de 45 pacientes em cada grupo. Considerando que o mesmo paciente foi submetido aos dois métodos, esse valor foi considerado o número total da amostra.

Foi acrescido ainda 10% de perdas estimadas ao número amostral, totalizando 50 pacientes incluídos no estudo.

3.3.2 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 50 pacientes consecutivos com suspeita de lesões malignas que causavam estenose da via biliar. Esses pacientes eram oriundos de nossa instituição ou foram encaminhados de outros centros de saúde para o Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP. Todos os pacientes se apresentaram com solicitação médica para a realização do exame diagnóstico. Antes da inclusão do paciente no estudo, o protocolo foi discutido tanto com os pacientes e/ou responsáveis, quanto com os médicos solicitantes.

Todos os 50 pacientes foram submetidos aos exames de ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina e de CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar. Os exames foram realizados no mesmo dia ou com intervalo máximo de uma semana, no período de 9 de março de 2016 a 9 de agosto de 2016.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

3.4.1 Critérios de inclusão

- Idade superior a 18 anos.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou responsável.
- Concordância do médico solicitante em realizar os dois procedimentos.
- Suspeita de estenose biliar de origem maligna com base na história clínica ou em exames de imagem.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Lesões com diagnóstico anatomopatológico definido previamente.
- Colangite.
- Vigência de uso de anticoagulantes ou defeito de coagulação conhecido.
- Tumores de papila duodenal visualizados pela endoscopia.

3.5 Etapas Técnicas dos Procedimentos

Os pacientes e/ou responsáveis foram orientados, de livre escolha e sem dúvidas, em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

Todos os pacientes realizaram jejum absoluto de oito horas antes dos exames endoscópicos.

Antes do início dos procedimentos, os pacientes foram avaliados pelo médico anestesista, sendo preenchida a ficha anestésica e, ainda, foram revisados os exames de laboratório e de imagem.

Todos os pacientes foram monitorizados (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e frequência respiratória) antes, durante e duas horas após os procedimentos.

Os exames foram realizados sob sedação ou anestesia geral conforme a indicação da avaliação pré-anestésica. Via de regra, os pacientes com mais de 75 anos de idade ou os que apresentavam classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) maior ou igual a “3” receberam anestesia geral.

Todos os pacientes foram submetidos aos exames de EE-PAAF (Figura 1), seguidos da CPRE com escovado citológico (Figura 2) e biópsias transpapilares (Figura 3).

Durante a EE, foram realizadas quatro punções ecoguiadas (duas com vácuo mediante pressão de 10 mL da seringa e duas pela técnica de capilaridade por meio da retirada gradual do estilete) para coleta de material. Já na CPRE, foram realizados dois escovados citológicos e biópsias com pinça até a obtenção de pelo menos três fragmentos representativos.

Todos os procedimentos foram realizados por endoscopistas experientes.

O material foi avaliado no Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP por patologistas experientes, especialistas em via biliopancreática, sendo um responsável pela análise citológica; e o outro, pela histológica.

Figura 1 - Imagem artística da ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina na lesão pancreática

Figura 2 - Imagem artística do escovado citológico de lesão acometendo via biliar proximal durante exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 3 - Imagem artística da biópsia transpapilar de lesão acometendo via biliar distal durante exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

3.5.1 Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina

Os exames foram realizados com o aparelho videoecoendoscópio setorial (EG 530UT2 Endoscópio Ultrassônico - Fujinon, Tokio, Japão).

As punções aspirativas com agulha fina foram realizadas com agulha de 22 G (Expect™ Slimline Handle Needles 22 G - Boston Scientific, MA, USA), guiada por imagens em tempo real geradas pela ecoendoscopia (Figuras 4 e 5).

Em todos os pacientes, foram realizadas quatro punções da área suspeita, duas punções pelo método de capilaridade e duas punções pelo método com vácuo com pressão de 10 mL por meio da seringa. As técnicas eram alternadas a cada punção.

Por meio de movimentos de progressão e retração, a cada punção foram realizadas 20 oscilações, seguidas da retirada da agulha para obtenção do material, o qual foi coletado mediante a passagem do estilete pelo lúmen da agulha, seguido da lavagem com 5 mL de solução fisiológica 0,9%.

Durante a técnica de capilaridade, foi efetuada a retirada gradual do estilete durante as 20 oscilações da agulha realizadas na punção da lesão suspeita.

Na punção pela técnica a vácuo, a pressão negativa foi obtida por meio de seringa descartável de 20 mL fornecida pelo fabricante da agulha. A pressão padronizada no presente estudo foi de 10 mL.

Ainda durante o exame de ecoendoscopia, foram realizadas a medição da lesão; a avaliação da localização anatômica da lesão, da presença ou não de invasão vascular ou de órgãos adjacentes; e, também, a

avaliação da presença de linfonodos nas seguintes cadeias: pericárdica, tronco celíaco, hilo hepático, aortocaval e perilesional.

Figura 4 - Agulha para punção aspirativa utilizada na ecoendoscopia

Figura 5 - Imagem artística das agulhas utilizadas na ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina

3.5.2 CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar

Os exames foram realizados com aparelho duodenoscópio de visão lateral (TJF-Q 180V Vídeo duodenoscópio - Olympus Optical, Tokyo, Japan).

Durante o exame de CPRE, foi realizado o escovado citológico, utilizando escova citológica (RX Cytologic Brush, Boston Scientific, MA, USA) (Figura 6) guiada por fio guia 0,035 *inches* (Jagwire™ High Performance Guidewires, Straight tip, Boston Scientific, MA, USA) (Figura 7), sob auxílio de fluoroscopia. Foram realizados dois escovados citológicos por meio de movimentos de progressão e retração da escova citológica.

Após a realização dos dois escovados citológicos da estenose biliar, também foram realizadas biópsias transpapilares com pinça de biópsia (FB-25KR-1 Olympus Surgical Round Cup Biopsy, Olympus, Tokyo, Japan) (Figura 8), sob auxílio da fluoroscopia, até a obtenção de pelo menos três fragmentos representativos da área estenótica suspeita.

Figura 6 - Escova citológica utilizada no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 7 - Fio guia utilizado no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 8 - Pinça de biópsia utilizada no exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

3.5.3 Análises anatomopatológicas

As análises citológicas foram realizadas após as EE-PAAFs e os escovados citológicos.

No exame de EE, as amostras obtidas em cada um dos métodos foram colocadas em três lâminas para esfregaço, sendo duas lâminas fixadas em álcool 70% e uma lâmina fixada ao ar. O restante do material foi dispensado em frasco contendo formol tamponado (Figura 9).

Figura 9 - Material para coleta de amostras anatomopatológicas

No exame de CPRE, foram realizados dois escovados por meio de movimentos de retração e projeção, e essas amostras, assim como nas EE-PAAFs, foram colocadas em três lâminas para esfregaço, sendo duas lâminas fixadas em álcool 70% e uma lâmina fixada ao ar. A ponta da escova foi cortada e colocada em frasco contendo formol tamponado. Também foi realizada a lavagem do cateter da escova citológica com 5 mL

de soro fisiológico 0,9%, conteúdo este enviado juntamente com a ponta da escova no frasco de formol para emblocado, a fim de aproveitar o restante celular do material coletado.

As lâminas fixadas em álcool 70% foram coradas pela técnica de Papanicolaou, de acordo com os seguintes procedimentos: lavagem das lâminas em água corrente por cinco minutos, seguido de dois banhos de álcool 96%, submersão destas na solução de EA por trinta segundos, quatro banhos de álcool absoluto e quatro banhos de xilol. Em seguida, utilizou-se resina para fixação da lamínula sobre o material colocado nessas lâminas, finalizando sua montagem.

As lâminas fixadas ao ar foram coradas, utilizando o *kit* da coloração Panótico, de acordo com os seguintes procedimentos: submersão das lâminas na solução nº 1 (triarilmetano a 0,1%) por um minuto, seguido da submersão na solução nº 2 (xantenos a 0,1%) por 15 segundos e, submersão na solução nº 3 (tiazinas a 0,1%) por 15 segundos, seguidos de lavagem em água corrente, um banho de álcool absoluto e quatro banhos de xilol. Em seguida, utilizou-se resina para fixação da lamínula sobre o material colocado nas lâminas, finalizando sua montagem.

O restante do material fixado em formol tamponado foi transferido para um tubo de centrifugação e a este foram acrescentadas duas gotas de solução de Bouin (ácido pícrico, ácido acético e ácido formaldeído em solução aquosa). O material foi centrifugado por cinco minutos, com rotação de 1.700 rpm. Após a centrifugação, o material sobrenadante foi desprezado e o restante colocado sobre um fragmento de papel de seda. O papel com o

material foi acondicionado em um cassete e este foi transferido para um processador automático de tecidos, que consiste em banhos de formol, álcool absoluto, xilol e parafina, respectivamente. Em seguida, o material foi incluído em parafina, cortado com o auxílio de um micrótomo, corado pela coloração hematoxilina e eosina e, finalmente, a lâmina foi montada, utilizando-se resina para fixação da lamínula.

Já nas análises histológicas das biópsias transpapilares, os espécimes foram fixados em formalina tamponada e processados em parafina. Depois desse processo, foram realizados cortes de 4 µm (micrômetros), corados com hematoxilina-eosina.

As amostras que continham apenas fragmentos superficiais de epitélio intestinal ou de via biliar foram consideradas inadequadas para conclusão diagnóstica e informadas no relatório anatomopatológico. Amostras com atipias ou áreas suspeitas para neoplasia nos cortes iniciais foram submetidas a cortes seriados em três níveis aprofundados do bloco de parafina. Amostras com alterações inflamatórias ou negativas para neoplasia foram reportadas como benignas.

As neoplasias foram classificadas conforme os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹¹¹.

Os resultados anatomopatológicos foram subdivididos da seguinte forma: negativo para neoplasia, suspeito para malignidade, positivo e inconclusivo. Os resultados foram considerados negativos para neoplasia (benignos) quando as amostras não apresentavam células malignas ou atípicas, suspeitos para malignidade quando as amostras continham células

atípicas, positivos quando as amostram continham células malignas e inconclusivos quando não havia amostra celular suficiente para análise.

Os diagnósticos anatomopatológicos de neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMNs) em lesões sólidas maiores ou iguais a 2 cm foram considerados malignos.

O patologista responsável pelas análises histológicas foi cegado em relação à patologista responsável pelas análises citológicas.

Nos casos em que houve necessidade, foi realizado o teste imuno-histoquímico para definição diagnóstica.

3.6 Padrão-Ouro

O estudo anatomopatológico da peça após ressecção cirúrgica foi considerado o padrão-ouro. Entretanto, como nem todos os pacientes foram operados por conta da doença avançada, o seguimento (*follow-up*) dos pacientes por seis meses também foi considerado padrão-ouro.

O resultado anatomopatológico da peça cirúrgica foi conseguido pelo acesso ao sistema informatizado do HC-FMUSP, quando se tratava de pacientes internos, ou por meio do envio de fotos por celular ou fax dos resultados pelos pacientes ou responsáveis, médicos solicitantes ou, até mesmo, pelo hospital de origem dos pacientes.

O seguimento (*follow-up*) de cada paciente foi realizado por pelo menos seis meses, mediante contato telefônico (ligações ou mensagens) mensal com pacientes, familiares, amigos, médicos responsáveis ou hospital de origem desses pacientes.

3.7 Coleta de Dados

Primeiramente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi preenchido e assinado pelo paciente (ou responsável) e pelo pesquisador executante do protocolo (Anexo C).

Um questionário com dados particularizados e perguntas para coleta de dados de maneira uniforme foi devidamente preenchido. Nesse questionário, foram preenchidos os exames laboratoriais e de imagem trazidos pelos pacientes. Igualmente, foram preenchidos os resultados da EE e da CPRE, assim como o seguimento (*follow-up*) e o resultado anatomopatológico pós-cirúrgico dos pacientes que foram submetidos à cirurgia (Anexo D).

As complicações também foram anotadas na ficha de coleta de dados dos pacientes. Os pacientes foram observados por duas horas após o procedimento na sala de recuperação para avaliar complicações imediatas. Depois de 24 horas e, também, após sete dias dos procedimentos, foram realizados contato telefônico com os pacientes e/ou responsáveis e/ou médicos solicitantes para avaliação de possíveis complicações mediatas.

3.8 Análise Estatística

Primeiramente, foram analisadas todas as variáveis descritivamente.

As variáveis quantitativas foram analisadas por meio da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, mediana e desvio padrão (DP). Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Os métodos foram avaliados por meio dos seguintes índices de acurácia: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa e acurácia.

As análises foram realizadas de duas maneiras: uma por intenção de tratamento (ITT) e outra por protocolo (PP).

Nas análises por ITT, todas as falhas dos métodos, assim como os casos inconclusivos, foram consideradas como resultados benignos. Já na análise PP, os casos inconclusivos e as falhas dos métodos foram excluídos dos cálculos.

Além das análises por ITT e PP, foram realizadas as análises considerando os casos suspeitos, tanto negativos como positivos.

Para o cálculo dos índices de acurácia, foi utilizada a tabela do aplicativo CATMAKER ("Tabela 2 x 2")¹¹².

Os resultados positivos em pacientes com estenoses malignas foram considerados verdadeiros positivos, enquanto os resultados negativos em pacientes com estenoses benignas foram considerados verdadeiros negativos. Já os resultados positivos em pacientes sem a doença maligna foram considerados falsos positivos, enquanto os resultados negativos em pacientes com a doença maligna foram considerados falsos negativos.

A concordância ou reprodutibilidade entre os dois métodos foi avaliada por meio do coeficiente de concordância Kappa (k). Esse índice Kappa varia de 0 a 1, onde¹¹³:

- $\kappa \leq 0,00$: reprodutibilidade pobre;

- $0,1 \leq \kappa \leq 0,20$: reprodutibilidade pequena;
- $0,21 \leq \kappa \leq 0,40$: reprodutibilidade regular;
- $0,41 \leq \kappa \leq 0,60$: reprodutibilidade moderada;
- $0,61 \leq \kappa \leq 0,80$: reprodutibilidade substancial; e
- $0,81 \leq \kappa \leq 1,00$: reprodutibilidade quase perfeita.

A comparação dos métodos em relação à porcentagem de acertos foi avaliada por meio do teste não paramétrico de McNemar. Esse teste tem como limitação a aplicação apenas para duas respostas possíveis para a variável. Por esse motivo, todas as respostas obtidas foram convertidas em variáveis dicotômicas¹¹⁴.

As complicações foram divididas em imediatas (durante o procedimento) e mediatas (até 14 dias após o procedimento) e foram classificadas de acordo com Cotton *et al.*¹¹⁵, com base nos seguintes parâmetros:

- Leve: quando há necessidade de internação não planejada por menos de três noites; interrupção do procedimento por conta de complicação.

- Moderada: quando há necessidade de internação não planejada por quatro a dez noites; necessidade de reintervenção; internação na unidade de terapia intensiva por uma noite.

- Severa: quando há necessidade de internação não planejada por mais de dez noites; internação na unidade de terapia intensiva por mais de uma noite; necessidade de cirurgia por conta de complicação.

- Fatal: quando há óbito em razão de complicação.

Todos os testes foram avaliados por meio do *software* SPSS 17.0, utilizando-se um nível de significância de 5%¹¹⁶.

3.9 Origem dos Recursos Financeiros

O trabalho foi desenvolvido no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal, pertencente ao Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP, com recursos oriundos da instituição e, também, com a doação de 50 escovas citológicas pela empresa Boston Scientific, MA, USA.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Pacientes

A seleção dos pacientes encaminhados ao setor de Endoscopia Diagnóstica e Terapêutica do HC-FMUSP, com hipótese diagnóstica de estenose biliar de origem indeterminada com suspeita de malignidade, incluídos no estudo, é descrita na Figura 10.

Figura 10 - Seleção dos pacientes

No período de 9 de março de 2016 a 9 de agosto de 2016, foram realizados um total de 1116 exames endoscópicos biliopancreáticos. Destes, 608 foram CPRE e 508 EE. Dos 1116 procedimentos, 61 pacientes apresentavam suspeita de estenose biliar maligna, com base na história clínica e em exames de imagem. Esses pacientes foram incluídos no trabalho por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Desses 61 pacientes, 11 foram excluídos após a realização dos exames, pois não se enquadravam nos critérios de inclusão do protocolo. Desses 11 pacientes, 8 foram diagnosticados com tumor de papila, dois com coledocolitíase e um já havia diagnóstico anatomopatológico prévio de malignidade. Por esses motivos, todos foram excluídos. Portanto, 50 pacientes foram incluídos no protocolo. Destes, 48 apresentaram diagnóstico de malignidade e apenas dois apresentaram doença benigna de acordo com o padrão-ouro.

4.2 Dados Clínicos e Demográficos da População

Os 50 pacientes incluídos no protocolo, tinham entre 41 e 86 anos de idade, com média de idade de 63,08 anos, desvio padrão de 11,21 anos e mediana de 62 anos. Destes, 26 (52,0%) eram do gênero feminino e 24 (48,0%) do masculino. Em relação à cor, 45 (90%) se consideravam brancos, 2 (4%) negros, 2 (4%) pardos e 1 (2%) amarelo.

Em relação às doenças prévias, 38 pacientes referiram comorbidades, enquanto 12 pacientes negaram. Entre as comorbidades, apenas três foram relacionadas diretamente ao motivo da estenose biliar (neoplasias metastáticas com estenose da via biliar).

As características da população incluída no estudo estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características da população

Características	Pacientes (n = 50)	n (%)
Gênero	Masculino	24 (48%)
	Feminino	26 (52%)
Idade	Média	63,08 (41 - 86 anos)
Cor	Brancos	45 (90%)
	Negros	2 (4%)
	Pardos	2 (4%)
	Amarelos	1 (2%)
Comorbidades	HAS	19
	DM	7
	Neoplasias malignas	3
	CA cólon	1
	CA útero	1
	Melanoma ocular	1
	Convulsão	1
	Coreia de Sydehan	1
	Glaucoma	1
	Artrose	1
	Doença de Chagas	1
	Transplante hepático	1
	AVE prévio	1
	Hipertireoidismo	1
	HIV	1

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; CA: Câncer, AVE: Acidente vascular encefálico e HIV: Vírus da imunodeficiência humana, n: Número.

Todos os pacientes, exceto seis (12%) que já portavam prótese plástica na via biliar, apresentaram-se ictericos e com aumento das enzimas hepáticas. Os pacientes portavam avaliação pré-operatória, incluindo exames laboratoriais e de imagem.

Os valores descritivos dos exames laboratoriais disponíveis dos pacientes incluídos no estudo foram acessados antes dos procedimentos, e

a média, o desvio padrão, a mediana, o valor mínimo e o valor máximo estão demonstrados na Tabela 2. Os seis pacientes que apresentavam prótese biliar prévia foram excluídos dos cálculos das bilirrubinas totais e frações, fosfatase alcalina (FA) e gama glutamil transferase (GGT).

Tabela 2 - Valores descritivos das variáveis dos exames laboratoriais pré-operatórios

Variável	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Hb (g/dL)	49	11,58	1,92	11,30	7,70	15,90
Ht (%)	49	35,00	5,66	35,40	25,00	47,90
Leucócitos (mm ³)	49	9435,10	3650,87	9100,00	3070,00	19100,00
Plaquetas (mm ³)	48	299958,33	119474,02	292500,00	54000,00	641000,00
INR	47	1,17	0,28	1,11	0,20	2,01
TTPA (seg)	46	31,65	11,02	29,90	1,36	70,20
Amilase (U/L)	39	95,00	98,96	64,00	16,00	432,00
TGO (U/L)	49	144,53	138,56	99,00	42,00	671,00
TGP (U/L)	47	164,45	118,28	137,00	39,00	487,00
FA (U/L)	42	618,83	403,74	475,50	138,00	2117,00
GGT (U/L)	43	1118,30	1095,22	663,00	63,00	4881,00
BT (mg/dL)	44	15,41	8,44	13,26	2,39	34,50
BD (mg/dL)	44	12,46	6,94	10,91	1,75	28,60
BI (mg/dL)	44	2,96	2,34	2,37	0,01	9,45

DP: Desvio padrão, Hb: Hemoglobina, Ht: Hematócrito, INR: Razão normalizada internacional, TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada, TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica, FA: Fosfatase alcalina, GGT: Gama glutamil transferase, BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina direta, BI: Bilirrubina indireta e n: Número.

A média do resultado da hemoglobina e dos leucócitos foi de 11,58 g/dL e 9435,10 mm³, respectivamente, portanto, dentro dos limites de referência. Já a média das plaquetas INR e TTPA foi de 299958,33 mm³, em 1,17 e 31,65 segundos, respectivamente.

Pode-se observar aumento não apenas das enzimas hepáticas e canaliculares, mas também da bilirrubina total à custa de bilirrubina direta. A média dos valores das enzimas hepáticas foram de 144,53 U/L de TGO e

164,45 U/L de TGP; já a média das enzimas canaliculares foi de 618,83 U/L de FA e 1118,30 U/L de GGT. A média de BT foi de 15,41 mg/dL à custa da BD, com média de 12,46 mg/dL.

4.3 Análise Descritiva dos Resultados

Em relação à localização anatômica das 50 estenoses biliares incluídas no estudo, definidas pela EE, 35 (70%) delas eram distais e 15 (30%) proximais. Entre as lesões que causavam estenose da via biliar, 31 (62%) eram extraductais (Figura 11) e 19 (38%) intraductais (Figura 12).

Figura 11 - Imagens de lesão extraductal causando compressão da via biliar durante a ecoendoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 12 - Imagens de lesão intraductal da via biliar durante a ecoendoscopia e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

A medida da lesão estimada pela EE variou de 0,50 cm a 10,80 cm. O tamanho médio das lesões foi de 3,48 cm, com desvio padrão de 1,72 cm e mediana de 3,15 cm.

Dos 50 pacientes, 47 (94,0%) apresentavam lesão maior ou igual a 1,5 cm, e apenas três tiveram lesões menores que 1,5 cm.

A localização anatômica e as vias de acesso utilizadas para acessar a lesão pelos dois métodos são demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3 - Topografia e via de acesso das lesões suspeitas

Topografias e vias de acesso		n (%)
Localização anatômica	Distal	35 (70%)
	Proximal	15 (30%)
Topografia	Extraductal	31 (62%)
	Intraductal	19 (38%)
Via de acesso da EE	Transduodenal	39 (78%)
	Transgástrica	6 (12%)
	D2	4 (8%)
	Falha do método	1 (2%)
Via de acesso da CPRE	Transpapilar (papilotomia)	33 (66%)
	Infundibulopapilotomia (fístula suprapapilar)	10 (20%)
	Pré-corte	1 (2%)
	Falha do método	6 (12%)

EE: Ecoendoscopia, CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, D2: Segunda porção duodenal e n: Número.

A via de acesso utilizada na EE sempre foi definida de acordo com a melhor posição do aparelho em relação à lesão. Em 43 casos, a punção foi realizada via transduodenal, sendo 39 punções no bulbo duodenal (Figura 13) e quatro na segunda porção duodenal (D2) e, em seis casos, a via de

acesso foi a transgástrica. Em um caso, não foi possível realizar a EE-PAAF, mesmo após a tentativa nos cortes transgástrico e transduodenal, pois a veia porta estava entre o aparelho e a lesão.

A forma de acesso à via biliar principal pela CPRE preferencialmente foi a papilotomia endoscópica, a qual apenas foi substituída por outra técnica nos casos de falha técnica desse método. As formas de acesso à via biliar alternativas durante a CPRE foram a infundibulopapilotomia (fístula suprapapilar) e o pré-corte. A escolha da técnica alternativa foi realizada de acordo com a preferência e experiência do endoscopista que realizava o procedimento.

A papilotomia endoscópica foi realizada com sucesso em 33 casos. Já a infundibulopapilotomia foi realizada em dez casos e em apenas um foi utilizada a técnica de pré-corte. Em seis deles, não foi possível realizar o acesso à via biliar, e esses casos foram considerados falhas da CPRE em obter espécimes. Das seis falhas da CPRE, quatro foram por conta do insucesso da cateterização da via biliar por dificuldade técnica, e duas, por conta da estenose duodenal que impediu a progressão do duodenoscópio.

Portanto, dos cem procedimentos realizados, houve falha do método diagnóstico em apenas 7 (7%) deles, sendo uma falha na EE e seis na CPRE. Além dessas falhas da CPRE, em dois casos em que foi realizado o escovado citológico, não houve sucesso na realização da biópsia transpapilar por dificuldade técnica na introdução da pinça de biópsia até a área estenótica.

Figura 13 - Imagens de ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina via bulbo duodenal de duas lesões sólidas

A frequência dos diagnósticos dos 50 pacientes com estenose biliar por meio da combinação dos métodos de EE-PAAF e CPRE com obtenção de espécimes está distribuída na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição de frequências dos pacientes segundo o diagnóstico anatomopatológico obtido por meio de CPRE e EE

Diagnóstico	n	%
Adenocarcinoma	38	76,0
IPMN	2	4,0
Adenocarcinoma metastático	2	4,0
Neuroendócrino	2	4,0
Melanoma metastático	1	2,0
Carcinoma adenoescamoso	1	2,0
Positivo	1	2,0
Suspeito	1	2,0
Coledocite crônica	1	2,0
Fibrose	1	2,0

IPMN: Neoplasia mucinosa papilar intraductal e n: Número.

Dos 50 pacientes com estenose biliar de origem indeterminada com suspeita maligna, 47 casos confirmaram malignidade, enquanto um caso foi suspeito para malignidade e dois casos foram considerados benignos. Entre os diagnósticos, houve 38 adenocarcinomas, dois IPMNs, dois adenocarcinomas

metastáticos (cólon e ovário), dois tumores neuroendócrinos, um melanoma metastático, um carcinoma adenoescamoso, um resultado positivo para malignidade, um suspeito para malignidade, uma fibrose e uma coledocite crônica.

Além da associação dos métodos de CPRE com obtenção de espécimes com a EE-PAAF, os métodos foram avaliados individualmente, conforme observados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Frequências absolutas e relativas dos resultados da CPRE

CPRE	Classificação	n	%
Escovado citológico	Positivo	19	38,0
	Negativo	15	30,0
	Suspeito	8	16,0
	Falha do método	6	12,0
	Inconclusivo	2	4,0
	Adenocarcinoma	16	32,0
Biópsia transpapilar	Negativo	15	30,0
	Falha do método	8	16,0
	Inconclusivo	2	4,0
	IPMN de alto grau	2	4,0
	Neuroendócrino	2	4,0
	Suspeito	2	4,0
	Adenocarcinoma metastático	1	2,0
	Coledocite crônica	1	2,0
	Fibrose	1	2,0
	Adenocarcinoma	16	32,0
Associação dos métodos de CPRE	Negativo	9	18,0
	Positivo	8	16,0
	Falha do método	6	12,0
	Suspeito	4	8,0
	IPMN de alto grau	2	4,0
	Neuroendócrino	2	4,0
	Adenocarcinoma metastático	1	2,0
	Coledocite crônica	1	2,0
	Fibrose	1	2,0
	Adenocarcinoma	16	32,0

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, IPMN: Neoplasia mucinosa papilar intraductal e n: Número.

O escovado citológico (Figura 14) confirmou 19 casos de malignidade, além de oito casos suspeitos, e não confirmou ou suspeitou de células malignas em 15 casos (negativos), além de ser inconclusivo em dois casos. Houve falha do método em seis casos por conta da não cateterização da via biliar.

A biópsia transpapilar (Figura 15) confirmou 21 casos de malignidade, sendo 16 adenocarcinomas, dois IPMNs de alto grau, dois tumores neuroendócrinos e um adenocarcinoma metastático, além de dois casos suspeitos para malignidade, uma fibrose, uma coledocite crônica e 15 casos negativos para malignidade. A biópsia ainda apresentou dois resultados inconclusivos. A falha em realizar a biópsia transpapilar ocorreu em oito casos, seis em que não foi possível a cateterização da via biliar e dois por dificuldade técnica em progredir a pinça até a área da estenose.

A associação do escovado citológico e da biópsia transpapilar resultou no diagnóstico de 29 casos de malignidade, sendo 16 adenocarcinomas, 2 tumores neuroendócrinos, dois IPMNs de alto grau, um adenocarcinoma metastático e oito resultados positivos para células malignas. Além destes, a associação destes métodos obteve quatro casos suspeitos para malignidade, nove resultados negativos, uma coledocite crônica e uma fibrose.

Figura 14 - Escovado citológico de estenose em colédoco distal durante o exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Figura 15 - Biópsia transpapilar de estenose em colédoco distal durante o exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas dos resultados da EE-PAAF

EE-PAAF	Classificação	n	%
Vácuo	Adenocarcinoma	31	62,0
	Inconclusivo	7	14,0
	Adenocarcinoma metastático	2	4,0
	Neuroendócrino	2	4,0
	Inflamatório	2	4,0
	IPMN	2	4,0
	Carcinoma adenoescamoso	1	2,0
	Melanoma metastático	1	2,0
	Revestimento mucoso	1	2,0
	Falha do método	1	2,0
Capilaridade	Adenocarcinoma	36	72,0
	Inconclusivo	4	8,0
	Adenocarcinoma metastático	2	4,0
	Neuroendócrino	2	4,0
	IPMN	2	4,0
	Carcinoma adenoescamoso	1	2,0
	Melanoma metastático	1	2,0
	Inflamatório	1	2,0
Associação das técnicas de aspiração	Falha do método	1	2,0
	Adenocarcinoma	37	74,0
	Adenocarcinoma metastático	2	4,0
	Neuroendócrino	2	4,0
	Inconclusivo	2	4,0
	IPMN	2	4,0
	Carcinoma adenoescamoso	1	2,0
	Melanoma metastático	1	2,0
	Inflamatório	1	2,0
	Revestimento mucoso	1	2,0
	Falha do método	1	2,0

EE-PAAF: Ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina, IPMN: Neoplasia mucinosa papilar intraductal e n: Número.

A técnica a vácuo com seringa (Figura 16) diagnosticou 43 casos de malignidade, sendo 31 adenocarcinomas, dois adenocarcinomas metastáticos, dois IPMNs, dois tumores neuroendócrinos, um melanoma metastático e um carcinoma adenoescamoso. Três diagnósticos foram benignos, sendo dois inflamatórios e um revestimento mucoso. O resultado inconclusivo ocorreu em sete casos.

Já a técnica por meio da capilaridade pela retirada gradual do estilete (Figura 17) diagnosticou 44 casos de malignidade, sendo 36 adenocarcinomas, dois adenocarcinomas metastáticos, dois IPMNs, dois tumores neuroendócrinos, um carcinoma adenoescamoso e um melanoma metastático. Houve apenas um diagnóstico benigno e quatro casos inconclusivos.

A combinação das técnicas de EE-PAAF diagnosticou 45 casos de malignidade, sendo 37 adenocarcinomas, dois adenocarcinomas metastáticos, dois IPMNs, dois tumores neuroendócrinos, um carcinoma adenoescamoso e um melanoma metastático. Houve apenas dois resultados benignos, sendo um resultado de tecido inflamatório reacional e outro diagnosticado como revestimento mucoso. Dois casos foram considerados inconclusivos e, em um deles, não foi possível realizar a punção por conta da transposição da veia porta entre o aparelho e a lesão.

Figura 16 - Punção aspirativa com agulha fina pela técnica a vácuo

Figura 17 - Retirada gradual do estilete durante punção aspirativa por agulha fina pela técnica de capilaridade

Portanto, por meio da associação da CPRE e da EE com obtenção de espécimes dos 50 pacientes, 47 obtiveram diagnóstico de doença maligna, dois de doença benigna e um suspeito para malignidade.

Os resultados finais do protocolo, o seguimento dos pacientes, os resultados anatomopatológicos dos métodos e da cirurgia e as características das lesões e da população são demonstrados na Figura 18 e no Anexo E.

Figura 18 - Fluorograma dos resultados finais

Após a avaliação dos resultados anatomopatológicos dos pacientes submetidos à cirurgia e do seguimento de seis meses após a inclusão do último paciente neste protocolo, 48 (96,0%) pacientes foram classificados como estenoses malignas e 2 (4,0%) como doenças benignas.

Dos 47 pacientes diagnosticados como doença maligna, 22 foram submetidos à cirurgia e 25 não foram operados.

Dos 22 pacientes operados, oito lesões foram ressecadas completamente. Destes, quatro faleceram no pós-operatório antes mesmo de receberem alta hospitalar, três estão estáveis e não necessitaram de quimioterapia e um está realizando a quimioterapia. Dos 14 tumores considerados irressecáveis no intraoperatório, oito realizaram derivação biliodigestiva, um realizou gastroenteroanastomose, três apresentavam metástases e dois pacientes não realizaram derivações cirúrgicas. Entre os

pacientes com metástases, dois faleceram e um ressecou a lesão metastática, mas devido a disseminação da doença e outros focos de metástase está realizando radioterapia. Já entre os nove pacientes que realizaram derivações cirúrgicas, quatro estão realizando quimioterapia, quatro faleceram e um paciente realizou quimioterapia e radioterapia e foi novamente operado tendo sua lesão ressecada. Os dois pacientes com lesões irresssecáveis que não realizaram derivações cirúrgicas estão realizando quimioterapia.

Dos 25 pacientes que não foram operados por conta da falta de condições clínicas ou da irresssecabilidade da lesão com base em exames de imagens, 22 faleceram, dois estão realizando quimioterapia e um paciente apenas realiza seguimento, pois não se encontra em condições clínicas para realizar a quimioterapia ou cirurgia.

O paciente com resultado suspeito para malignidade não foi operado e foi a óbito dois meses após o diagnóstico, sendo considerado maligno pelo padrão-ouro.

Dos dois pacientes com diagnóstico benigno, um encontra-se estável sem a presença de prótese biliar há cinco meses; o outro também mantém quadro estável, porém em uso de prótese biliar plástica por conta da persistência da estenose benigna. Ambos os pacientes não apresentaram sinais nem sintomas de neoplasias malignas, como perda de peso ou de apetite, nem mudança de características das estenoses. Um deles completou seguimento de nove meses; o outro, de sete meses.

4.4 Análise Comparativa Entre os Métodos

A concordância entre os métodos foi estudada por meio do índice de concordância Kappa e a análise dos índices de acurácia foi avaliada por meio de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e acurácia.

Foram realizadas as análises por intenção de tratamento e por protocolo.

Dos 50 pacientes incluídos no estudo, 48 apresentavam doença maligna pelo padrão-ouro. Sendo assim, a probabilidade pré-teste foi de 96%.

Primeiramente, observou-se o nível de concordância entre os resultados anatomopatológicos dos métodos de obtenção de espécimes mediante CPRE e EE (Tabela 7).

Tabela 7 - Índice de concordância da CPRE e da EE no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar

Resultado	Método			
	CPRE		EE	
	n	%	n	%
Maligno	29	58,0	45	90,0
Benigno	11	22,0	2	4,0
Suspeito	4	8,0	0	0,0
Inconclusivo	0	0,0	2	4,0
Falha do método	6	12,0	1	2,0

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia e n: Número.

O índice de concordância entre os métodos, levando-se em conta todos os resultados anatomopatológicos, foi igual a 0,057 com $p=0,178$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre os métodos.

A análise por ITT foi realizada de duas formas: uma considerando os resultados suspeitos como benignos (Tabela 8) e a outra, como malignos (Tabela 9).

Tabela 8 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como benignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	60,4%	100%	100%	9,5%	62%	-	0,40
EE	93,8%	100%	100%	40%	94%	-	0,06

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre os resultados, levando em conta todos os resultados inconclusivos, os suspeitos e as falhas dos métodos como resultados benignos, foi igual a 0,083 com $p=0,195$. Portanto, não foi encontrado concordância entre os métodos.

Nessa análise considerando resultados malignos apenas dos pacientes com diagnóstico maligno confirmado, notou-se superioridade da EE em relação à CPRE. Comparando as acurácias, pôde-se observar que a EE foi superior à CPRE com significância estatística ($p=0,034$).

Tabela 9 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como malignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	68,8%	100%	100%	11,8%	70%	-	0,31
EE	93,8%	100%	100%	40%	94%	-	0,06

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre os resultados, na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos, foi igual a 0,032 com $p=0,383$. Portanto, assim como na análise considerando os casos suspeitos como benignos, não foi encontrado concordância entre os métodos.

Quando foram considerados os resultados suspeitos como malignos na análise por ITT, apesar da superioridade da EE em relação à CPRE, não foi observado diferença estatística na comparação da acurácia dos métodos ($p=0,092$).

Quando foram considerados casos suspeitos como malignos, houve melhora na sensibilidade, no valor preditivo negativo, na razão de verossimilhança negativa e na acurácia da CPRE. No entanto, observou-se que não houve alterações nos resultados da EE visto que esta não apresentou nenhum resultado suspeito.

Também foi realizada a análise por ITT com a associação dos métodos CPRE e EE, da seguinte forma: uma considerando os casos suspeitos como benignos (Tabela 10) e a outra, como malignos (Tabela 11).

Tabela 10 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE+EE	97,9%	100%	100%	66,7%	98%	-	0,02

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

Com a associação dos métodos e considerando os casos suspeitos como benignos, foram obtidos: sensibilidade de 97,9%, especificidade de 100%, valor preditivo negativo de 66,7% e acurácia de 98%.

Tabela 11 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE+EE	100%	100%	100%	100%	100%	-	0,00

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

Com a associação dos métodos na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos, não ocorreram falhas no diagnóstico anatomopatológico das estenoses biliares malignas, resultando em sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e acurácia de 100%.

Após as análises por ITT, foram realizadas as análises PP, excluindo os casos inconclusivos e as falhas dos métodos.

A análise PP também foi realizada de duas maneiras: uma considerando os casos suspeitos como benignos (Tabela 12) e a outra, como malignos (Tabela 13).

Tabela 12 - Índice de acurácia dos métodos na análise por protocolo, considerando os resultados suspeitos como benignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	69,1%	100%	100%	13,3%	70,6%	-	0,31
EE	97,8%	100%	100%	50%	97,9%	-	0,02

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre os resultados, levando em conta a exclusão dos resultados inconclusivos e as falhas de qualquer um dos métodos, bem como considerando os casos suspeitos como benignos, foi de 0,180 com $p=0,022$. Portanto, nessa análise foi observado concordância regular e significativa entre os métodos.

Nessa análise, também, foi possível constatar que a EE é superior à CPRE, com maior sensibilidade, acurácia e maior valor preditivo negativo; porém não houve diferença significativa entre a acurácia e os métodos ($p=0,068$).

Tabela 13 - Índice de acurácia dos métodos na análise por protocolo, considerando os resultados suspeitos como malignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	78,6%	100%	100%	18,2%	79,6%	-	0,21
EE	97,8%	100%	100%	50%	97,9%	-	0,02

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre os resultados, na análise PP e considerando os casos suspeitos como malignos, foi de 0,093 com $p=0,194$. Portanto, nessa análise não foi observado concordância entre os métodos.

Nesse estudo, observou-se melhora dos índices da CPRE à custa de diversos resultados suspeitos, porém, mesmo assim, a EE se manteve superior, apesar de não haver diferença significativa entre a acurácia dos dois métodos ($p=0,166$).

Também na análise PP, foi avaliada a associação dos métodos de duas maneiras: primeiramente, os casos suspeitos foram considerados benignos (Tabela 14) e, na sequência, malignos.

Tabela 14 - Índice de acurácia da associação da CPRE e da EE na análise por protocolo, considerando os casos suspeitos como benignos

	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE+EE	97,5%	100%	100%	50%	97,5%	-	0,03

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

Considerando os casos suspeitos como benignos, foi obtida uma sensibilidade de 97,5%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 50% e acurácia de 97,5%.

Já considerando os casos suspeitos como malignos na análise PP, obteve-se 100% de acurácia.

4.5 Subanálise dos Resultados entre os Métodos

Foram realizadas subanálises por meio de análises do índice de concordância Kappa e dos índices de acurácia mediante análise por ITT, considerando casos suspeitos como benignos ou malignos, incluindo avaliação de técnicas, localização anatômica das lesões e tamanho das lesões.

Na avaliação das técnicas individualmente, foram comparados o escovado citológico com a biópsia transpapilar e a punção por capilaridade com a punção por meio de vácuo com seringa.

Já em relação à localização anatômica da lesão, foram comparadas as lesões proximais com as distais e as lesões extraductais com as intraductais, bem como houve a comparação entre EE e CPRE no diagnóstico anatomopatológico das lesões de pâncreas.

Além da avaliação e comparação das técnicas e da localização anatômica, também foi realizada a comparação entre lesões maiores e menores que 1,5 cm.

4.5.1 Comparação entre escovado citológico e biópsia transpapilar

Foram avaliados o índice de concordância Kappa e os índices de acurácia mediante análise por ITT, considerando os resultados suspeitos como benignos (Tabela 15) ou malignos (Tabela 16).

Tabela 15 - Índice de acurácia dos métodos por meio da CPRE na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como benignos

CPRE	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
Escovado	39,6%	100%	100%	6,5%	42,0%	-	0,60
Biópsia	43,8%	100%	100%	6,9%	46,0%	-	0,56

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre os resultados dos métodos nessa análise foi igual a 0,251 com $p=0,037$. Contudo, foi observada concordância regular e significativa entre os métodos.

Os resultados dos métodos foram semelhantes e ambos apresentaram baixa sensibilidade e acurácia, apesar da discreta superioridade da biópsia transpapilar. Comparando as acurácias, observou-se que não houve diferença significativa entre os métodos com $p=0,382$.

Tabela 16 - Índice de acurácia dos métodos por meio da CPRE na análise por intenção de tratamento, considerando os resultados suspeitos como malignos

CPRE	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
Escovado	56,3%	100%	100%	8,7%	58%	-	0,44
Biópsia	47,9%	100%	100%	7,4%	50%	-	0,52

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre os resultados dos métodos nesta análise foi igual a 0,364 com $p=0,005$. Contudo, novamente foi observado concordância regular e significativa entre os métodos.

O fato de se considerar os resultados suspeitos como malignos aumentou a sensibilidade e a acurácia de ambos os métodos, principalmente do escovado citológico. No entanto, ainda assim os dois métodos apresentam baixa sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia. Nessa análise, apesar da superioridade do escovado citológico, não há diferença significativa entre os métodos no cálculo da acurácia ($p=0,294$).

Com base no cálculo das acurácias, independentemente das análises, nenhuma técnica de aquisição de espécimes por meio da CPRE demonstrou superioridade significativa em relação à outra.

4.5.2 Comparação entre as técnicas de capilaridade e vácuo na EE-PAAF

Foram avaliados, ainda, o índice de concordância Kappa e os índices de acurácia (Tabela 17) das técnicas na avaliação por ITT.

Tabela 17 - Índices de acurácia das técnicas de EE-PAAF na análise por intenção de tratamento

EE-PAAF	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
Vácuo	81,3%	100%	100%	18,2%	82%	-	0,19
Capilaridade	91,7%	100%	100%	33,3%	92%	-	0,08

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância na análise por ITT entre as técnicas foi igual a 0,513 com $p < 0,001$. Portanto, foi observado concordância moderada e significativa.

Apesar da superioridade da técnica de capilaridade, não houve diferença significativa entre as duas técnicas quanto ao cálculo com base na acurácia destas ($p = 0,297$).

4.5.3 Comparação dos métodos em relação às lesões proximais e distais

Foram realizadas as análises do índice de concordância Kappa e dos índices de acurácia mediante análise por ITT, considerando os resultados suspeitos como benignos (Tabela 18) ou malignos (Tabela 19).

Tabela 18 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a região anatômica

Local		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
Distal	CPRE	63,6%	100%	100%	14,3%	65,7%	-	0,36
	EE	97%	100%	100%	66,7%	97,1%	-	0,03
Proximal	CPRE	53,3%	-	100%	-	53,3%	-	-
	EE	86,7%	-	100%	-	86,7%	-	-

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

Na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como benignos nas lesões distais, o índice de concordância Kappa foi de 0,110 com $p=0,162$. Já nas proximais, foi de 0,018 com $p=0,460$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre as técnicas tanto nas lesões distais como nas proximais.

Ao comparar as acurácias das duas técnicas, apesar da superioridade da EE em relação à CPRE tanto nas lesões distais como nas proximais, observou-se que não há diferença significativa entre elas no tocante às lesões distais ($p=0,071$) e às proximais ($p=0,137$).

Não foi possível realizar o cálculo de especificidade nas lesões proximais, uma vez que os únicos dois casos de lesões benignas se localizavam na região distal.

Tabela 19 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a região anatômica

Local		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
Distal	CPRE	69,7%	100%	100%	16,7%	71,4%	-	0,30
	EE	97,0%	100%	100%	66,7%	97,1%	-	0,03
Proximal	CPRE	66,7%	-	100%	-	66,7%	-	-
	EE	86,7%	-	100%	-	86,7%	-	-

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa, na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos nas lesões distais, foi de 0,150 com $p=0,108$. Já nas proximais, foi de 0,000 com $p=0,859$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre as técnicas tanto nas lesões distais como nas proximais.

Ao comparar as acurácias das duas técnicas, assim como ao analisá-las considerando os casos suspeitos como benignos, apesar da superioridade da EE em relação à CPRE tanto nas lesões distais como nas proximais, nessa análise também não houve diferença significativa entre as técnicas tanto nas lesões distais ($p=0,120$) como nas proximais ($p=0,268$).

4.5.4 Comparação entre os métodos em relação às lesões extraductais e intraductais

Foram realizadas análises por ITT separando as lesões extraductais das intraductais, tanto dos níveis de concordância como dos de acurácia, considerando os casos suspeitos como resultados benignos (Tabela 20) e como malignos (Tabela 21).

Tabela 20 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a localização da lesão

Local		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
Extra-ductal	CPRE	54,8%	-	100%	-	54,8%	-	-
	EE	100%	-	100%	-	100%	-	-
Intra-ductal	CPRE	70,6%	100%	100%	28,6%	70,6%	-	0,29
	EE	82,3%	100%	100%	40%	84,2%	-	0,18

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre as técnicas nas lesões extraductais foi igual a 0,000 com $p=0,500$. Já nas intraductais, foi igual a 0,279 com $p=0,106$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre as técnicas nas lesões extraductais, tampouco nas intraductais.

Não foi possível realizar o cálculo de especificidade nas lesões extraductais, uma vez que os únicos dois casos de lesões benignas eram intraductais.

Comparando as acurácias das duas técnicas, observou-se que a EE é superior à CPRE com diferença significativa na avaliação das lesões extraductais ($p=0,019$). Entretanto, apesar da superioridade da mesma nas lesões intraductais, não há diferença significativa ($p=0,350$).

Tabela 21 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a localização da lesão

Local		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
Extra-ductal	CPRE	61,3%	-	100%	-	61,3%	-	-
	EE	100%	-	100%	-	100%	-	-
Intra-ductal	CPRE	82,4%	100%	100%	40%	84,2%	-	0,18
	EE	82,4%	100%	100%	40%	84,2%	-	0,18

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre as técnicas nas lesões extraductais foi igual a 0,000 com $p=0,500$. Já nas lesões intraductais, foi igual a 0,186 com $p=0,209$. Portanto, assim como na análise considerando os casos suspeitos como benignos, não foi observado concordância significativa entre as técnicas nas lesões extraductais, tampouco nas intraductais.

Comparando as acurácias das duas técnicas, observou-se que a EE é superior à CPRE com diferença significativa na avaliação das lesões extraductais ($p=0,043$). Entretanto, apesar da superioridade da mesma nas lesões intraductais, não há diferença significativa ($p=1,000$).

4.5.5 Comparação dos métodos em relação às lesões maiores e menores que 1,5 cm

Foram realizadas análises separando as lesões de acordo com sua medida estimada durante o exame de EE, dividindo as lesões maiores e menores de 1,5 cm.

Foi realizada a avaliação do índice de concordância e dos índices de acurácia na análise por ITT, considerando os casos suspeitos tanto como benignos (Tabela 22) como malignos (Tabela 23).

Tabela 22 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, segundo a medida da lesão

Lesão		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
< 1,5	CPRE	50%	100%	100%	50%	66,6%	-	0,50
	EE	50%	100%	100%	50%	66,6%	-	0,50
≥1,5	CPRE	60,9%	100%	100%	5,3%	61,9%	-	0,39
	EE	95,7%	100%	100%	33,3%	95,8%	-	0,04

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre as técnicas em lesões <1,5 cm foi de 0,000 com $p=0,807$. Já nas $\geq 1,5$ cm, foi de 0,080 com $p=0,169$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre as técnicas.

Nas lesões menores que 1,5 cm, os métodos demonstram exatamente os mesmos valores. Já na comparação das acurácias das lesões maiores que 1,5 cm, observou-se superioridade da EE, com diferença significativa ($p=0,031$).

Tabela 23 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, segundo a medida da lesão

Lesão		S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
							Positiva	Negativa
< 1,5	CPRE	50%	100%	100%	50%	66,6%	-	0,50
	EE	50%	100%	100%	50%	66,6%	-	0,50
≥1,5	CPRE	69,6%	100%	100%	6,7%	70,2%	-	0,39
	EE	95,7%	100%	100%	33,3%	95,8%	-	0,04

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância Kappa entre as técnicas em lesões <1,5 cm foi de 0,000 com $p=0,807$. Já em lesões > 1,5 cm, foi de 0,005 com $p=0,478$. Portanto, mais uma vez, não foi observado concordância significativa entre as técnicas segundo a medida da lesão.

Nas lesões menores que 1,5 cm, os métodos demonstram exatamente os mesmos valores. Na comparação das acurácias das lesões maiores que 1,5 cm, quando foram consideradas os suspeitos como malignos, não foi observado diferença significativa entre a CPRE e a EE ($p=0,086$).

4.5.6 Análise incluindo apenas lesões de pâncreas

Foram realizadas análises comparando os métodos apenas nas lesões pancreáticas que causavam estenose da via biliar.

Foi realizada a análise por ITT, mediante avaliação dos índices de concordância e de acurácia, considerando os casos suspeitos tanto benignos (Tabela 24) como malignos (Tabela 25).

Tabela 24 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como benignos, nos casos de lesões pancreáticas

Lesões de Pâncreas	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	55,6%	-	100%	-	55,6%	-	-
EE	100%	-	100%	-	100%	-	-

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre as técnicas na análise das lesões pancreáticas foi de 0,000 com $p=0,500$. Portanto, não foi observado concordância significativa entre as técnicas nos casos de lesões pancreáticas.

Não foi possível calcular a especificidade do método, uma vez que nenhuma das lesões pancreáticas era benigna.

Apesar da superioridade da EE, que obteve 100% de sensibilidade, especificidade e acurácia, comparando as acurácias das duas técnicas, pode-se observar que não houve diferença significativa entre as técnicas nos casos de neoplasias de pâncreas ($p=0,063$).

Tabela 25 - Índice de acurácia dos métodos na análise por intenção de tratamento, considerando os casos suspeitos como malignos, nos casos de lesões pancreáticas

Lesões de Pâncreas	S	E	VPP	VPN	A	Razão de Verossimilhança	
						Positiva	Negativa
CPRE	61,1%	-	100%	-	61,1%	-	-
EE	100%	-	100%	-	100%	-	-

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, EE: Ecoendoscopia, S: Sensibilidade, E: Especificidade, VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo e A: Acurácia.

O índice de concordância entre as técnicas na análise das lesões pancreáticas foi de 0,000 com $p=0,500$. Portanto, novamente não foi observado concordância significativa entre as técnicas nas lesões pancreáticas.

Assim como na análise considerando os casos suspeitos como benignos, mais uma vez, não houve diferença significativa entre as técnicas nos casos de neoplasias de pâncreas ($p=0,095$).

No caso da associação dos métodos de CPRE e EE na avaliação das lesões pancreáticas, a acurácia foi de 100% à custa do resultado da EE.

4.6 Complicações

Dos cem procedimentos, foram registradas quatro complicações (4%), sendo uma imediata e três mediatas, que acometeram apenas três pacientes (6% da população). Três das complicações foram classificadas como leve e uma como moderada.

Das complicações, três foram referentes à CPRE (6% dos pacientes submetidos à CPRE) e uma complicação ocorreu após ambos os procedimentos, não permitindo definir qual destes foi o responsável pela mesma.

Uma paciente apresentou sangramento após a papilotomia endoscópica durante a CPRE, o qual foi tratado com injeção de 05 mL de solução de adrenalina e glicose hipertônica 50% (1:10.000U). Essa mesma paciente retornou ao serviço no quinto dia após a CPRE, apresentando quadro de hemorragia digestiva alta (dois episódios de hematêmese), por conta do sangramento após a papilotomia. Novamente, foi realizado o tratamento endoscópico, com injeção de 08 mL de solução de adrenalina e glicose hipertônica 50% (1:10.000U), dessa vez sem ressangramento. Em nenhum momento, a paciente apresentou instabilidade hemodinâmica ou necessitou de transfusão sanguínea ou drogas vasoativas. A paciente apresentou boa evolução clínica após a reintervenção endoscópica.

As outras duas complicações foram decorrentes de dois pacientes que apresentaram pancreatite leve após o procedimento. Um deles havia realizado apenas a CPRE no dia anterior. Já o outro paciente havia realizado ambos os procedimentos e, por esse motivo, não foi possível identificar o

exame que resultou nessa complicação leve. Ambos os pacientes foram tratados conservadoramente com jejum, hidratação e analgesia e tiveram boa evolução clínica, recebendo alta no terceiro dia de internação hospitalar.

5 DISCUSSÃO

A abordagem de um paciente com estenose biliar inicia-se com anamnese, exame clínico e é complementada com os exames laboratoriais cujos resultados são característicos de colestase extra-hepática, como os apresentados em nossa casuística^{1,37,63}.

A diferenciação entre estenoses biliares benignas e malignas não é simples e, na maioria das circunstâncias e das instituições, a confirmação mediante diagnóstico anatomopatológico (citológico/histológico) é fundamental para a definição do tratamento a ser realizado, o qual, muitas vezes, é complexo e requer um aporte multiprofissional para sua otimização^{2,33}. Sabe-se que, para aqueles que serão beneficiados de ressecção cirúrgica, o resultado do estudo anatomopatológico pode evitar cirurgias desnecessárias, nas quais aproximadamente de 7% a 10% dos pacientes operados com suspeita de malignidade são diagnosticados com doença benigna^{82,117}. Acrescenta-se o fato de que, para os pacientes com neoplasia sem indicação de cirurgia, o diagnóstico anatomopatológico para a realização do tratamento paliativo por meio de quimioterapia e radioterapia é imprescindível⁸⁰.

Entretanto, se um paciente é claramente um candidato cirúrgico, as amostras de tecido para estabelecer um diagnóstico definitivo no pré-operatório podem não ser estritamente necessárias, especialmente se outras modalidades de imagem e informação clínica sugerirem uma patologia particular^{2,20,21}.

Frequentemente, os pacientes com estenoses biliares indeterminadas são avaliados e tratados inicialmente pela CPRE, o que permite a obtenção

de espécimes para estudo anatomopatológico durante o mesmo momento da terapêutica endoscópica^{1,20}.

Dentre as diversas técnicas de aquisição de espécimes por este método, o escovado citológico ainda hoje é o mais utilizado³³⁻³⁶. Além de ser tecnicamente fácil, acessível e, em geral, seguro, sua elevada especificidade, próxima de 100%, o torna um método confiável e de escolha na avaliação inicial^{20,80}. Entretanto, as taxas de sensibilidade são normalmente baixas, variando entre 30% e 91%^{33-47,118}. Recente revisão da literatura, incluindo mais de 1500 pacientes, demonstrou sensibilidade média de 42%⁴⁷. No presente estudo na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como benignos, obteve-se sensibilidade de 39,6%, corroborando os achados da literatura.

O escovado citológico é considerado superior ao aspirado de bile, por traumatizar o epitélio e, assim, obter maior quantidade de espécimes^{37,45}. Com base em estudos que demonstram que a obtenção de um segundo escovado é útil, seja na CPRE, seja no acesso percutâneo, neste protocolo foram realizados dois escovados consecutivos em todos os pacientes incluídos^{43,72}.

Estudos demonstram que a biópsia transpapilar antes do escovado biliar não aumenta a sensibilidade do escovado citológico e, por esse motivo, além da praticidade em já ter o fio guia na via biliar após o acesso com o papilótomo, o escovado biliar guiado seguido da biópsia transpapilar é o método mais prático e mais utilizado no mundo, assim como na rotina da nossa instituição e neste estudo^{2,40,60,64,65}.

Nos casos de CCA especificamente, a sensibilidade do escovado citológico é melhor pelo fato de estes terem origem intraductal (44% a 89%), diferentemente de outras neoplasias, por exemplo, a de pâncreas (30% a 65%)^{33,35,39-42,72,73,119,120}. Neste estudo, não foi realizada a análise específica do escovado citológico em lesões intraductais. Entretanto, considerando o escovado citológico em associação com a biópsia transpapilar, obteve-se sensibilidade maior nas lesões intraductais (66,7%) do que nas extraductais (57,5%).

Em uma das maiores séries publicadas na literatura, Stewart *et al.*⁴³ revisaram escovados citológicos dos ductos biliar e pancreático de 406 pacientes, totalizando 448 amostras. O estudo apresentou sensibilidade de 60% e especificidade de 98%. Curiosamente, a sensibilidade do escovado citológico foi aumentado ao longo do estudo com seis anos e meio de duração, de 44%, no terço inicial, para 71%, no terço final. Os autores sugerem que uma maior experiência adquirida pelos patologistas, assim como pelos endoscopistas, seja a responsável por essa melhora da sensibilidade. Por esse motivo, no presente estudo, os exames e os espécimes foram realizados e analisados por endoscopistas e patologistas experientes. Na análise por ITT deste protocolo, considerando os casos suspeitos como malignos, o escovado citológico demonstrou sensibilidade de 56,3%, especificidade de 100% e acurácia de 58%.

Em razão da baixa sensibilidade do escovado citológico, recentemente diversos estudos têm estudado a avaliação de marcadores biológicos e de técnicas moleculares e, apesar dos bons resultados iniciais, mais estudos são necessários para comprovação dessas técnicas⁵⁰⁻⁵⁵.

O futuro da análise molecular pode estar no microRNA (miRNA), importante na regulação dos processos biológicos, como proliferação de células, migração, invasão, sobrevivência e metástases, considerados de grande potencial como biomarcadores por conta de sua estabilidade biológica²⁰.

Cote *et al.*¹²¹ publicaram um estudo-piloto para avaliar a utilidade de dez diferentes miRNAs como marcadores para o diagnóstico do adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Nesse estudo, 77 pacientes com patologias biliopancreáticas, incluindo adenocarcinoma ductal pancreático, pancreatite crônica e coledocolitíase, foram encaminhados para CPRE, em que foi coletado bile ou fluído pancreático, além da coleta de plasma. Os miRNAs identificados nas secreções corpóreas fizeram parte do "painel de assinatura PDAC", que demonstrou 100% de sensibilidade e especificidade para distinguir PDAC de outras patologias biliopancreáticas. Portanto, com a validação da acurácia desse método no futuro, o "painel de plasma" poderá servir como uma ferramenta de triagem para pacientes de alto risco, como aqueles com pancreatite crônica ou com uma história familiar de PDAC.

O HC-FMUSP ainda não dispõe dessas técnicas moleculares para lesões de via biliar. Entretanto, acredita-se que, caso esses métodos estivessem disponíveis, obter-se-iam melhores resultados.

Outra técnica realizada durante a CPRE é a biópsia transpapilar que, apesar do baixo custo, é tecnicamente mais difícil que o escovado citológico e, talvez por isso, menos utilizada. Tem como vantagem prover informação

sobre a estrutura tecidual e também sobre os níveis de invasão quando realizada com profundidade adequada, informações estas não passíveis por outros métodos². Os espécimes podem ser obtidos por meio de pinças de biópsia padrão como neste estudo, ou pinças enteroscópicas e pediátricas, as quais são mais maleáveis⁴¹.

Nos casos de lesões de papila duodenal, como o adenocarcinoma de papila, as biópsias são facilmente obtidas com um endoscópio de visão lateral considerado padrão-ouro, pois, além de apresentar sensibilidade entre 77% e 88% e especificidade de 100%, o aspecto endoscópico ainda é apontado como principal fator diagnóstico^{9,41,122-124}. Por esses motivos, as lesões de papila duodenal foram consideradas critério de exclusão neste protocolo.

O número ideal de biópsias transpapilares no diagnóstico de estenose biliar ainda não foi estabelecido. Embora muitos estudos não informem o número de biópsias realizadas, alguns sugerem que, pelo menos, três amostras teciduais devam ser obtidas, pois quanto maior o número de biópsias, maior será a chance de o diagnóstico ser preciso^{39,63,64,125}. Seguindo os dados da literatura, no presente estudo foram realizadas três biópsias transpapilares após os dois escovados citológicos.

Para realização da biópsia transpapilar, frequentemente se faz necessária a papilotomia, a qual pode aumentar o risco de complicações, como sangramento e perfuração^{2,41,71}. O presente estudo reportou um caso de sangramento após a papilotomia endoscópica que, embora tratado no mesmo momento do procedimento com injeção de solução de soro

glicosado 50% e adrenalina (1:10.000 U), retornou ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP por conta do ressangramento no quinto dia após a CPRE, e foi tratado novamente por técnica injetora via endoscópica, sem reportar novas complicações. A paciente manteve-se estável hemodinamicamente e não necessitou de transfusão sanguínea.

As taxas de sensibilidade da biópsia transpapilar são heterogêneas, variando entre 30 % e 88 %, com excelente especificidade, variando entre 95% e 100%^{35,39-41,58-62}. No presente estudo, considerando os casos suspeitos como malignos, pode-se observar sensibilidade de 47,9% com valor preditivo negativo de 7,4%, taxas semelhantes às relatadas na literatura e que não permitem confiar em um resultado negativo para malignidade. Já a especificidade de 100% nos permite confiar no resultado positivo para malignidade.

Alguns estudos, quando compararam a biópsia transpapilar com o escovado biliar, demonstraram melhores resultados de sensibilidade da biópsia^{35,62}, enquanto outros, do escovado citológico^{39,40}. Na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos ou benignos, este estudo não demonstrou diferença com significância estatística entre os métodos. Avaliando os casos suspeitos como benignos, a biópsia transpapilar apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de 43,8%, 100% e 46%, contra 39,6%, 100% e 42% do escovado citológico, respectivamente. Analisando o índice de concordância entre as técnicas, foi observado concordância regular e significativa entre elas.

Ponchon *et al.*³⁹ publicaram uma série prospectiva com mais de 200 pacientes submetidos aos dois métodos. A biópsia e o escovado

apresentaram sensibilidades individuais de 35% e 43%, respectivamente, mas, com a combinação dos métodos, a taxa de detecção de malignidade foi de 63%. Diversos outros estudos comprovaram que a combinação da biópsia transpapilar e do escovado citológico aumenta a taxa de sensibilidade, variando entre 55% e 74%^{2,41,62,64}. Em nosso estudo, a combinação dos métodos da CPRE elevou drasticamente a acurácia, como demonstrado na análise PP, considerando os casos suspeitos como malignos, em que houve sensibilidade de 78,6% e acurácia de 79,6%.

Recente revisão sistemática², de alta qualidade e baixo risco de viés, utilizando nove estudos, comparou o escovado biliar com a biópsia transpapilar e demonstrou resultados semelhantes aos do presente estudo, concluindo que ambos os métodos apresentam baixa sensibilidade, demonstrando 45% de sensibilidade para o escovado biliar e 48,1% para a biópsia transpapilar. Assim como neste estudo, a revisão comprovou a alta especificidade dos métodos e um aumento da sensibilidade com a combinação dos mesmos².

Em se tratando de métodos para obtenção de espécimes para análise citológica ou histológica, muito se discute sobre a necessidade da presença do patologista em sala durante a CPRE. Wright *et al.*⁷³ demonstraram aumento da sensibilidade, mas a indisponibilidade destes profissionais na maioria dos centros, assim como em nosso serviço, não permite a expansão do uso.

A maioria dos estudos, visando o diagnóstico anatomopatológico durante a CPRE, apresenta raras complicações sendo a perfuração da via

biliar a mais temida. A infiltração do tumor na via biliar, múltiplas biópsias e dilatação excessiva da estenose biliar são fatores de risco independentes para perfuração².

Em uma série de 233 pacientes submetidos ao escovado citológico, Ponchon *et al.*³⁹ relataram uma perfuração retroperitoneal com a utilização de uma escova citológica não guiada. A realização do escovado biliar guiado, em teoria, diminui a probabilidade de ocorrer esse evento adverso.

Assim como no escovado citológico, as complicações relatadas na biópsia transpapilar também são pouco frequentes. Pugliese *et al.*⁴⁰ relataram um caso de perfuração do ducto hepático comum após biópsia precedida de escovado citológico de uma estenose benigna. Esse evento foi atribuído ao tamanho e à rigidez da pinça, além de terem sido realizadas múltiplas biópsias. Entre outras complicações, Schoefl *et al.*⁶⁴ reportaram um raro caso de hemorragia grave após biópsia de tumor de Klatskin, na qual o paciente necessitou de transfusão sanguínea e colocação de cateter nasobiliar.

No presente estudo, não foi reportada nenhuma complicação relacionada à biópsia transpapilar ou ao escovado citológico, pois a ocorrência do sangramento foi exclusivamente resultante da papilotomia endoscópica.

Apesar das melhorias dos métodos envolvendo a CPRE, esta ainda não é um método ideal, por conta de sua baixa sensibilidade, principalmente em lesões extraductais, e o fato de não ser possível sua realização em cerca de 5% a 10% dos casos, seja por falha técnica ou pela anatomia alterada

pelo tumor ou cirurgicamente². Tal como demonstrado na literatura, a CPRE não pode ser realizada em seis (12%) casos: em quatro deles em razão do insucesso na cateterização da via biliar e em dois por conta da estenose duodenal causada pelo tumor. Por esses motivos, outros procedimentos para obtenção de espécimes são necessários, como a EE-PAAF².

A EE pode proporcionar diversas informações adicionais, ajudando inclusive no estadiamento de lesões, podendo determinar a presença de linfonodos e de invasão vascular e permitindo a aquisição celular para estudo anatomopatológico^{15,126}.

A EE-PAAF tem melhor desempenho no diagnóstico de estenoses biliares malignas distais, pois estas se localizam próximas à parede duodenal, junto ao transdutor, onde é necessário apenas um ajuste mínimo para sua visualização, facilitando a ecopunção. As estenoses proximais, no entanto, são mais difíceis de visualizar, pois estão distantes da parede duodenal e, normalmente, requerem significativo movimento de torque anti-horário para posicionar o transdutor em direção ao hilo hepático. Além disso, a distância do aparelho até a via biliar proximal torna a punção desafiadora. Estenoses proximais também tendem a crescer ao longo do ducto biliar ou a ser difusamente infiltrativas, em vez de formarem massas sólidas, comumente vistas em lesões distais, como no CA do pâncreas¹²⁷. Esse fato foi comprovado por meio da subanálise das lesões maiores e menores que 1,5 cm, nas quais a EE apresentou resultado igual à CPRE em lesões menores que 1,5 cm, com sensibilidade de 50% e acurácia de 66,6%. Já nas lesões maiores que 1,5 cm, a EE se mostrou superior à CPRE com

sensibilidade de 95,7% contra 60,9%, com diferença estatística. Na análise de concordância entre os resultados dos métodos em relação às medidas das lesões, não foi encontrado concordância entre a EE e a CPRE.

A sensibilidade da EE-PAAF em estenoses biliares é heterogênea, variando de 46% a 100%^{19,21,30,48,77,80-87}. Eloubeidi *et al.*³⁰, utilizando a EE-PAAF em estenoses biliares, demonstraram impacto positivo em 84% dos pacientes, com resultados de sensibilidade de 86%, especificidade de 100% e acurácia de 88%. No presente estudo, a análise PP demonstrou excelentes resultados, com sensibilidade de 97,8%, especificidade de 100%, acurácia de 97,9% e valor preditivo positivo de 100%, de modo que caso uma ecopunção seja positiva para células neoplásicas, esta será confiável.

Quando se avalia o rendimento da EE-PAAF em estenoses biliares distais, a literatura reporta resultados expressivos, com uma sensibilidade de 84% a 91% e especificidade de 71% a 100%^{80,84,128,129}. Em subanálise incluindo apenas as lesões distais, esses valores foram comprovados, obtendo, na análise por ITT, 97% de sensibilidade, 100% de especificidade e 97,1% de acurácia, resultados estes superiores aos obtidos na CPRE, não sendo observado concordância entre os métodos.

A ESGE recomenda a EE-PAAF como primeira linha na obtenção de espécimes para o diagnóstico anatomopatológico de lesões sólidas distais¹³⁰.

Na estenose biliar proximal, o rendimento diagnóstico geralmente é descrito com valores menores. Entretanto, a sensibilidade e especificidade variam muito entre 45% e 89% e entre 79% e 100%, respectivamente^{19,30,31,80,81}. No presente estudo, foram demonstrados bons resultados comparados aos da

literatura com taxas de sensibilidade e especificidade de 86,7% e 100%, respectivamente. Essa constatação pode ser explicada pelo fato de que nenhuma de nossas lesões proximais eram menores que 1,5 cm, o que facilitou a ecopunção. Não foi observado concordância entre os resultados da EE e CPRE na análise de lesões proximais.

Fritsher-Ravens *et al.*¹⁹ estudaram o uso da EE-PAAF em CCA hilares após escovado citológico negativo durante a CPRE, realizando 44 punções, e conseguindo material adequado em 43 pacientes. O estudo demonstrou acurácia de 91%, sensibilidade de 89% e especificidade de 100%. No presente estudo, também ocorreu apenas uma falha da EE-PAAF em punção na região hilar, após decisão de não realizar a punção por conta da transposição da veia porta no trajeto da agulha, procedimento não considerado rotineiro no Serviço. Contudo, em estudo publicado em 2011¹³¹, a punção mediante a veia porta foi considerada segura.

Em revisão sistemática e metanálise² sobre o diagnóstico anatomopatológico do CCA, seis estudos^{19,21,30,31,128,132} foram incluídos, demonstrando sensibilidade média da EE-PAAF de 66%. No presente protocolo, na análise por ITT apenas de lesões intraductais e considerando os casos suspeitos como benignos, relatou-se sensibilidade de 80%, dado superior à média da literatura, possivelmente por conta do grande número de lesões maiores que 1,5 cm.

Existem diversas técnicas de punção, sendo as mais utilizadas a de punção sem vácuo, a por capilaridade mediante a retirada gradual do estilete e a vácuo por meio da seringa, embora não exista consenso sobre qual delas é superior^{92,94}. No presente estudo, foram realizadas as técnicas de

capilaridade e a de vácuo por meio da seringa e, apesar da discreta superioridade da acurácia da primeira (92% contra 82%), não foi observado diferença estatística. A semelhança entre as técnicas foi apontada por meio do índice de concordância Kappa que demonstrou concordância moderada e significativa entre elas.

Outro ponto de controvérsia são os diferentes diâmetros das agulhas de punção^{79,133,134}. A agulha de 22 G é a mais comumente utilizada por apresentar boa flexibilidade, capacidade de obtenção de espécimes adequada e baixo risco de complicações^{79,134}. No presente estudo, utilizando agulha de 22 G, obteve-se acurácia de 100% especificamente para massas pancreáticas e de 93,8% para estenoses biliares indeterminadas.

O número de punções necessárias para a obtenção do material adequado varia de acordo com a topografia, o tamanho e as características da lesão e, potencialmente, pode ser otimizado pela avaliação citológica imediata da adequação dos espécimes^{134,135}.

A ESGE recomenda realizar três punções na amostragem de gânglios linfáticos, cinco punções em massas pancreáticas sólidas e uma única punção em cistos pancreáticos em razão do potencial risco de infecção¹³⁰.

Vários estudos relatam que o ROSE, permitindo avaliar a presença ou não do material adequado¹⁰⁴, aumenta a acurácia, além de diminuir o número de punções necessárias^{102,103}. Em revisão sistemática e metanálise¹⁰⁴, incluindo 34 estudos e mais de 3600 pacientes, foi comprovada a superioridade do ROSE em relação à EE-PAAF sem presença do citologista em sala.

Por não haver recomendações específicas sobre as estenoses biliares indeterminadas e sobre o CCA e, ainda, por não haver a disponibilidade da presença de citopatologista em sala, neste protocolo foram realizadas quatro punções: duas por meio da técnica de capilaridade e duas por meio de vácuo confeccionado por seringa.

A EE é considerada segura, com índices de complicações semelhantes aos de endoscopia digestiva alta diagnóstica e, apesar de a adição da punção aumentar o risco de efeitos adversos como sangramento, infecção e pancreatite, estes ocorrem em menos de 2% dos pacientes^{7,30}.

A possibilidade de disseminação tumoral é considerada baixa provavelmente em razão do menor tamanho da agulha e do menor trajeto percorrido por ela. Apenas alguns casos foram reportados na literatura¹³⁶, diferentemente da biópsia por via transparieto-hepática, na qual a disseminação tumoral já foi reportada diversas vezes, ocorrendo em torno de 2,7% dos procedimentos¹³⁷. Entretanto, existe uma grande preocupação em se tratando de punções em estenoses biliares suspeitas de CCA, uma vez que existe um risco maior de fístula biliar durante a punção, o que pode aumentar o risco de disseminação tumoral^{48,138}.

Essa preocupação ocorre, principalmente, em candidatos a transplante hepático, por conta do estudo retrospectivo¹³⁹ que incluiu 191 pacientes com CCA hilar submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante seguida pelo transplante, em que 16 pacientes foram submetidos à punção transperitoneal, sendo seis dessas amostras positivas para adenocarcinoma. Dos seis pacientes, cinco (83%) foram diagnosticados com metástases

peritoneais durante o ato operatório, em comparação com apenas 14 dos 175 (8%) que não realizaram a punção. Assim alguns protocolos para quimioterapia neoadjuvante e transplante de fígado por CCA irressecável incluem como contraindicação absoluta pacientes que tiveram punções percutâneas ou EE-PAAF¹³⁸. Contradizendo esses dados, estudos recentes^{138,140} não demonstraram efeitos adversos no prognóstico de pacientes que realizaram a EE-PAAF pré-operatória em pacientes com CCA.

No presente estudo, apenas dois casos de CCA hilares foram operados e em um deles ocorreu falha da EE-PAAF por conta da transposição da veia porta no trajeto da agulha e no outro, apesar de não comprovar disseminação tumoral peritoneal, não foi possível a ressecção do tumor pela invasão de grandes vasos.

A associação de métodos, como a CPRE com amostra anatomopatológica e a EE-PAAF, demonstra melhora dos índices de acurácia em diversos estudos^{31,41,45,85,128}.

Fritscher-Ravens *et al.*¹⁹ não realizaram a EE-PAAF e a CPRE com obtenção de espécimes no mesmo dia, mas demonstraram excelente resultado para a EE-PAAF em estenoses biliares com suspeita de malignidade após constatarem resultados negativos na CPRE em pacientes com suspeita de CCA hilar, atingindo 89% de sensibilidade. Posteriormente, em estudo semelhante, DeWitt *et al.*²¹ demonstraram acurácia de 79% da EE-PAAF após escovado citológico e biópsia transpapilar negativos. Esses estudos sugerem que, caso os exames tivessem sido realizados no mesmo dia durante a mesma sedação, diversos pacientes teriam se beneficiado do diagnóstico precoce.

Na literatura, encontram-se quatro estudos^{31,84,85,87} semelhantes a este protocolo, os quais realizaram a CPRE com obtenção de espécimes e a EE-PAAF no mesmo dia ou com no máximo sete dias de diferença entre os métodos, em pacientes com suspeita de estenoses biliares de origem maligna. Dois desses estudos^{84,85} realizaram apenas o escovado citológico durante a CPRE, e os outros dois^{31,87}, assim como neste estudo, realizaram a biópsia transpapilar e o escovado citológico.

Rösch *et al.*³¹ compararam a CPRE com obtenção de espécimes e a EE-PAAF na estenose indeterminada, realizando os exames no mesmo dia em 50 pacientes e, contrariando o resultado deste estudo, obtiveram melhores resultados da CPRE com obtenção de espécimes. Diferentemente deste estudo, durante a CPRE, foi realizado o dobro de biópsias transpapilares e escovados citológicos, com sensibilidades de 54% e 74%, respectivamente, superiores aos resultados do presente estudo (47,9% e 56,3% na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos).

Já durante a EE-PAAF, foram realizadas ao menos duas punções, apresentando sensibilidade e acurácia de 43% e 70%, respectivamente, resultados inferiores aos do presente estudo, no qual foram realizadas quatro punções (93,8% e 94% na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como malignos). Diferentemente deste estudo, não ocorreram falhas da CPRE, mas três pacientes não foram puncionados durante a EE por conta da alteração da anatomia gástrica após a cirurgia, enquanto neste estudo apenas uma punção não foi realizada por transposição da veia porta.

Com a combinação dos métodos, obteve-se um aumento dos índices de acurácia, com sensibilidade, especificidade e acurácia de: 71%, 100% e 86%, respectivamente, assim como neste estudo, que atingiu acurácia de 98% na análise mais rigorosa.

Weilert *et al.*⁸⁷ também compararam a EE-PAAF e a CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar, e, durante a EE, além da lesão suspeita, linfonodos e massas hepáticas foram puncionadas, com auxílio do ROSE e considerando casos suspeitos como malignos, a EE-PAAF se mostrou superior à CPRE, apresentando sensibilidade, especificidade e acurácia de 94%, 100% e 90% contra 50%, 50% e 53%, respectivamente, resultados semelhantes a este estudo, exceto pela baixa especificidade da CPRE, incomum em exames que envolvem aquisição de espécimes. Entretanto, o presente estudo não dispôs de ROSE e, para os casos suspeitos, realizou análises de duas formas: uma, considerando casos suspeitos como benignos, e outra, como malignos. Na análise por ITT e considerando os casos suspeitos como benignos, foram demonstradas sensibilidade, especificidade e acurácia de 93,8%, 100% e 94%, respectivamente para EE-PAAF e de 60,4%, 100% e 62%, respectivamente para a CPRE.

Semelhante ao presente estudo em que foram reportadas seis falhas da CPRE, foram relatadas sete falhas desse método em razão da deformidade duodenal causada por tumor de pâncreas.

Oppong *et al.*⁸⁵, em estudo semelhante a este, mas sem a realização da biópsia transpapilar e com a realização de pelo menos três escovados

citológicos e de um a seis EE-PAAF, avaliaram 37 casos de estenose biliar com suspeita maligna. Assim como no presente estudo, realizaram a análise de duas maneiras: uma, considerando os casos suspeitos como malignos, e outra, como benignos. Ao considerar os casos suspeitos como benignos, obteve, para EE-PAAF, sensibilidade e acurácia de 52% e 59% e, para CPRE, apenas 29% e 38%, respectivamente. Com a combinação dos métodos, conseguiu sensibilidade de 64% e acurácia de 69%. Ao considerar os casos suspeitos como malignos, atingiu sensibilidade e acurácia de 73% e 76%, para a EE-PAAF, e de 64% e 69%, para a CPRE, respectivamente. A combinação dos métodos elevou a sensibilidade e a acurácia para 88% e 89%, respectivamente. A especificidade foi de 100% em todas as análises. No presente trabalho, também se notou superioridade da EE-PAAF, na análise PP considerando casos suspeitos como benignos, atingindo sensibilidade e acurácia de 69,1% e 70,6%, para a CPRE com aquisição de espécimes, e de 97,8% e 97,9%, para o EE-PAAF, respectivamente. Ao considerar os casos suspeitos como malignos, observou-se o aumento da sensibilidade e da acurácia da CPRE para 78,6% e 79,6%, respectivamente, sem alterar os índices de acurácia da EE-PAAF, já que esta não apresentou casos suspeitos.

Novis *et al.*⁸⁴ também compararam o escovado citológico por meio da CPRE e da EE-PAAF, realizando escovados citológicos até a obtenção de seis lâminas, três fixadas ao ar e três ao álcool. Foram realizadas pelo menos três EE-PAAFs por meio da técnica com vácuo de 20 mL mediante seringa. Considerando os casos suspeitos como malignos, demonstraram superioridade

da CPRE em relação à EE-PAAF, assim como Rosch *et al.*³¹, obtendo sensibilidade, especificidade e acurácia de 69%, 100% e 73%, para o escovado citológico, e de 51%, 88% e 58%, para EE-PAAF, respectivamente. A associação dos métodos, assim como este e outros estudos^{31,85}, demonstrou melhora dos índices de acurácia, com sensibilidade de 83%, especificidade de 89% e acurácia de 84%. Diferentemente do presente estudo que utilizou apenas patologistas especialistas, Novis *et al.*⁸⁴ ainda compararam a avaliação dos espécimes por patologistas especialistas e generalistas, demonstrando superioridade com significância estatística para os patologistas especialistas.

Independentemente dos procedimentos utilizados na associação de métodos em busca do diagnóstico preciso, é esperado que o uso de mais de uma técnica de aquisição de espécimes irá melhorar o rendimento diagnóstico. No presente estudo, a análise principal com a combinação dos métodos obteve 100% de acurácia quando foram considerados os casos suspeitos como malignos e não houve concordância entre a EE-PAAF e a CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar, confirmando que a associação dos métodos durante a mesma sedação permite um diagnóstico mais rápido para o paciente, a fim de proporcionar um início de tratamento precoce, seja ele curativo, seja paliativo⁸⁵.

Teoricamente, a associação de técnicas poderia aumentar o número de complicações. Entretanto, diversos estudos demonstram taxas de complicações semelhantes às de estudos com um único método^{31,41,45,84,87}.

Rosch *et al.*³¹, assim como Weilert *et al.*⁸⁷, não apresentaram nenhuma complicação, realizando a CPRE com obtenção de espécimes e a

EE-PAAF durante a mesma sedação. Já, Novis *et al.*⁸⁴ apresentaram cinco complicações (10,8%), sendo três (duas colangites e uma pancreatite leve) relacionadas à CPRE e duas (uma peritonite biliar, causada pela punção inadvertida da vesícula biliar em que o paciente foi a óbito, e um sangramento autolimitado) relacionadas à EE-PAAF. Oppong *et al.*⁸⁵ obtiveram resultados semelhantes aos de Novis *et al.*⁸⁴, com taxa de complicações de 9,1%, resultado semelhante a diversos estudos que não associaram métodos^{21,30,39,40,77,80}. No presente estudo, também não foram relatadas taxas de complicações maiores do que as ocorridas em procedimentos isolados. Foram reportadas três complicações leves e uma moderada em três pacientes, sendo um sangramento durante o procedimento, no qual o paciente apresentou ressangramento no quinto dia e foi tratado por endoscopia nas duas oportunidades, e duas pancreatites leves, tratadas conservadoramente. Não houve nenhum óbito decorrente do procedimento.

A experiência do patologista em via biliar é fator determinante na melhora dos índices de acurácia do estudo anatomopatológico^{84,106}.

Frequentemente, os relatórios anatomopatológicos dividem a avaliação dos espécimes em cinco categorias: inadequado, benigno, atípico, suspeito ou maligno¹⁰⁹.

Diversos estudos divergem sobre o fato de considerar casos suspeitos como malignos ou benignos na análise de acurácia dos métodos, fato diretamente relacionado à heterogeneidade dos resultados publicados na literatura¹⁰⁹. Alguns autores relatam um aumento da sensibilidade na

detecção de malignidade no diagnóstico anatomopatológico de estenoses da via biliar, por meio da adição de categorias diagnósticas, como displasia^{75,107,108}, suspeitas ou atípicas^{55,87,106}. Outros não incluem casos atípicos ou suspeitos nos cálculos de acurácia^{41,85}, pois um diagnóstico com base em critérios duvidosos poderia resultar em cirurgia desnecessária^{49,85}. No presente estudo, com o intuito de diminuir os vieses, foi realizada a análise de duas maneiras, considerando os casos suspeitos tanto como benignos, como malignos. IPMNs com massas sólidas maiores ou iguais a 2 cm e que obstruem a via biliar foram considerados malignos, pois os pacientes nessas condições apresentam prognóstico similar ao do adenocarcinoma pancreático, e, por conta do potencial maligno, a ressecção cirúrgica é considerada o tratamento de escolha¹⁴¹⁻¹⁴⁵.

Como esperado, os índices de acurácia foram superiores quando foram considerados casos suspeitos como malignos e, na análise da associação dos métodos, foi possível atingir acurácia de 100% no diagnóstico anatomopatológico de estenoses biliares, diferentemente da análise em que foram considerados os casos suspeitos como benignos, onde a acurácia foi de 98% na análise por ITT.

Para extinguir a alta taxa de resultados suspeitos no estudo anatomopatológico, deve-se ter critérios citológicos melhor definidos e realizar o diagnóstico patológico pelo contexto da investigação clínica, incluindo a história clínica do paciente e os exames radiológicos adequados. O médico deve ter uma compreensão clara da terminologia utilizada pelo patologista, o qual deve ser especializado e experiente na interpretação dos espécimes.

Em resumo, os resultados do presente estudo demonstraram que a EE-PAAF, assim como a CPRE com aquisição de espécimes, possui excelente especificidade e valor preditivo positivo no diagnóstico anatomopatológico da obstrução biliar maligna, mostrando que um resultado positivo para malignidade é confiável, porém, em razão do baixo valor preditivo negativo, um resultado negativo não pode excluir a doença maligna.

A EE-PAAF se demonstrou superior à CPRE com obtenção de espécimes no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar indeterminada, com sensibilidade e acurácia superiores, especialmente nos casos de lesões extraductais e maiores que 1,5 cm.

Para a obtenção de espécimes, a EE deve ser realizada antes da CPRE em todos os pacientes com suspeita de obstrução biliar maligna, independentemente do tipo de tumor suspeito, por conta da maior incidência de CA de pâncreas em comparação aos tumores primários da via biliar reportada tanto neste trabalho quanto na literatura¹⁴⁶. No entanto, os métodos de obtenção de espécimes por CPRE continuam a ser importantes, aumentando a acurácia quando associados à EE-PAAF, além de o diagnóstico poder ser feito em um único procedimento, especialmente nos casos de CCA²⁰.

Este estudo primariamente tratou de uma maneira geral das estenoses indeterminadas da via biliar e, após a análise principal com base no cálculo amostral realizado previamente, foram realizadas algumas subanálises, cujos resultados não podem ser extrapolados.

É importante refletir sobre o fato de a medicina estar se tornando cada dia mais personalizada, assim como sobre como será estudado o código

genético de cada tumor. Por conta desses e de outros avanços, já é possível imaginar o dia em que qualquer forma de aquisição de espécimes para estudo anatomopatológico não será mais necessária e em que apenas um teste com marcador tumoral sérico irá detectar a presença de malignidade e determinar o tipo de neoplasia maligna, quando presente. No entanto, o futuro ainda é um longo caminho. Sendo assim, deve-se continuar a aperfeiçoar e expandir os métodos de amostragem para estudo anatomopatológico tanto na CPRE como na EE.

6 CONCLUSÕES

Na presente pesquisa em que foram comparados os resultados do estudo anatomopatológico por meio da ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina e da CPRE com escovado citológico e biópsia transpapilar nas estenoses biliares com suspeita de origem maligna, pode-se concluir o seguinte:

- A ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina é superior à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica associada ao escovado citológico e à biópsia transpapilar.

- A associação dos métodos aumenta os índices de acurácia.

- Não há concordância entre a CPRE e a ecoendoscopia.

- As complicações entre os métodos empregados são semelhantes.

- O escovado citológico e a biópsia transpapilar por meio da CPRE apresentam resultados semelhantes entre si.

- As técnicas de capilaridade e vácuo por meio da ecoendoscopia apresentam resultados semelhantes entre si.

- Não há diferenças entre os métodos nas análises individuais das lesões proximais e distais.

- A ecoendoscopia é superior à CPRE nas lesões extraductais e semelhante nas lesões intraductais.

- A ecoendoscopia é superior à CPRE nas lesões maiores que 1,5 cm e semelhante nas menores que 1,5 cm.

- Não há diferenças entre os métodos nas análises individuais das lesões pancreáticas.

7 ANEXOS

Anexo A - Checklist STARD ("Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies")

Seção e tópico	N	Itens
TÍTULO OU RESUMO		
	1	Identificação como um estudo de acurácia diagnóstica, usando pelo menos um índice de acurácia (sensibilidade, especificidade, valores preditivos ou área abaixo da curva).
RESUMO		
	2	Resumo estruturado com desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões do estudo.
INTRODUÇÃO		
	3	Contexto científico e clínico, incluindo o uso pretendido e o papel clínico do teste principal.
	4	Objetivos do estudo e hipóteses.
MÉTODOS		
<i>Desenho de estudo</i>	5	Se a coleta de dados foi planejada antes do teste principal e do padrão-ouro (estudo prospectivo) ou após (estudo retrospectivo).
<i>Participantes</i>	6	Critérios de elegibilidade.
	7	Baseado em que os participantes potencialmente elegíveis foram identificados (sintomas, resultados de testes anteriores, base de dados).
	8	Onde e quando os participantes potencialmente elegíveis foram identificados (cenário, localização e datas).
	9	Se os participantes formaram uma série consecutiva, aleatória ou de conveniência.
<i>Métodos testados</i>	10a	Teste principal, em detalhe suficiente para permitir a replicação.
	10b	Padrão-ouro, em detalhe suficiente para permitir a replicação.
	11	Justificativa para a escolha do padrão-ouro (caso existam alternativas).
	12a	Definição do ponto de corte do resultado positivo do teste ou das categorias de resultado do teste principal, diferenciando-se prévia e especificamente do modelo explanatório ou descritivo.
	12b	Definição do ponto de corte do resultado positivo do teste ou das categorias de resultado do padrão-ouro, diferenciando-se prévia e especificamente do modelo explanatório ou descritivo.
	13a	As informações clínicas e o padrão-ouro estavam disponíveis para quem realizou o teste principal.
	13b	As informações clínicas e os resultados do teste principal estavam disponíveis para os avaliadores do padrão-ouro.
<i>Análises</i>	14	Métodos para estimar ou comparar medidas de acurácia diagnóstica.
	15	Como os resultados indeterminados do teste principal ou padrão-ouro foram tratados.
	16	Como os dados ausentes do teste principal e do padrão-ouro foram manipulados.
	17	Análise de variância da acurácia diagnóstica, se diferenciando pré especificamente do modelo explanatório ou descritivo.
	18	Tamanho da amostra e como ele foi determinado.

Continua

			Conclusão
Seção e tópico	N	Itens	
RESULTADOS			
<i>Participantes</i>	19	Fluxo de participantes, utilizando um diagrama.	
	20	Características demográficas e clínicas dos participantes.	
	21a	Distribuição de gravidade da doença em pacientes com a doença estudada.	
	21b	Distribuição dos diagnósticos alternativos naqueles sem a condição-alvo.	
	22	Intervalo de tempo e quaisquer intervenções clínicas entre o teste principal e o padrão-ouro.	
<i>Resultados do teste</i>	23	Tabulação cruzada dos resultados dos testes (ou a sua distribuição) pelos resultados do padrão-ouro.	
	24	As estimativas de acurácia diagnóstica e seu manipulador de precisão (como intervalo de confiança de 95%).	
	25	Quaisquer eventos adversos ao realizar o teste principal ou o padrão-ouro.	
DISCUSSÃO			
	26	As limitações do estudo, incluindo fontes de viés potencial, incerteza estatística e generalização.	
	27	Implicações para a prática, incluindo o uso a que se destina e o papel clínico do teste principal.	
OUTRAS INFORMAÇÕES			
	28	Número e nome do registro.	
	29	Quando o protocolo do estudo completo pode ser acessado.	
	30	Fontes de financiamento e outros suportes; papel dos financiadores.	

Anexo B - Aprovação da CAPPesq - Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Ecoendoscopia versus colangiopancreatografia retrógrada endoscópica no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar maligna: estudo prospectivo

Pesquisador: José Jukemura

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54011816.6.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.627.449

Apresentação do Projeto:

Trata-se de encaminhamento de material com as correções solicitadas na avaliação prévia. Constitui estudo prospectivo de métodos diagnósticos etiológicos de estenose biliar de possível causa maligna. A punção biópsia aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia será comparada ao escovado citológico e à biópsia transpapilar obtidas por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. A pesquisa não envolve finalidade acadêmica.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado. Determinar a sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos descritos, comparados ao padrão-ouro que é a peça cirúrgica. As possíveis complicações de cada método também serão observadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados. Os riscos determinados pela pesquisa são baixos e devidamente esclarecidos. O benefício da pesquisa é poder identificar qual é o método diagnóstico mais eficiente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de baixo risco e relevante para a prática clínica.

Continuação do Parecer: 1.627.449

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_706739 E1.pdf	24/05/2016 15:07:47		Aceito
Outros	Carta_pesquisador.pdf	24/05/2016 15:05:40	Ana Carolina Cândido	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	24/05/2016 15:04:51	Ana Carolina Cândido	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.docx	24/05/2016 15:04:36	Ana Carolina Cândido	Aceito
Outros	CRF.doc	27/04/2016 15:42:40	Ana Carolina Cândido	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	01/03/2016 14:24:55	Ana Carolina Cândido	Aceito
Outros	Cappesq_assinada.pdf	01/03/2016 14:24:38	Ana Carolina Cândido	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -
HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO ____/____/_____
ENDEREÇO _____ Nº/APTO _____
BAIRRO _____ CIDADE _____
CEP _____ TELEFONE: DDD (____) _____
2. RESPONSÁVEL LEGAL _____
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº _____ SEXO M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO ____/____/_____
ENDEREÇO _____ Nº/APTO _____
BAIRRO _____ CIDADE _____
CEP _____ TELEFONE: DDD (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Ecoendoscopia *versus* colangiopancreatografia retrógrada endoscópica no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar maligna: estudo prospectivo
PESQUISADOR EXECUTANTE: DR. DIOGO TURIANI HOURNEAUX DE MOURA/CRM-SP 151.105
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: PROF. DR. JOSÉ JUKEMURA
UNIDADE DO HC-FMUSP: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal
2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☐	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☒	RISCO MAIOR ☐
3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

Você está sendo convidado a participar de um estudo para avaliar a melhor forma de se obter um pedaço de tecido representativo da estenose biliar (obstrução impedindo a passagem de bile) que possibilite identificar o tipo de doença, o que é de grande importância para a programação do seu tratamento.

Os procedimentos de endoscopia que serão realizados são a ecoendoscopia com punção e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com escovado citológico e biópsias com pinça.

A ecoendoscopia consiste em realizar um exame por dentro do estômago para ver a lesão que causa estenose biliar, utilizando um ultrassom em conjunto com o endoscópio. Após encontrar essa lesão, será retirado um pequeno pedaço com uma agulha fina que possui 0,7 milímetros de diâmetro.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) consiste em realizar um exame com um aparelho de endoscopia com visão lateral e radioscopia, ou seja, associa-se a imagem do equipamento da endoscopia com a imagem do raio-X, permitindo o acesso e o estudo da via biliar. Após encontrar a estenose biliar, será realizado o escovado dessa estenose com uma escova citológica e, também, serão realizadas biópsias para a retirada de pequenos fragmentos da lesão.

O estudo em que você está participando irá comparar as técnicas de obtenção de fragmentos, uma delas é a punção aspirativa com agulha fina via ecoendoscopia, na qual serão realizadas quatro punções da área suspeita (duas com vácuo e duas sem vácuo). Outras técnicas serão empregadas via CPRE, como o escovado citológico, no qual serão realizadas duas repetições de movimentos “vai e vem” com a escova, e a biópsia com pinça, na qual será realizada a retirada de pelo menos três fragmentos da lesão.

O objetivo deste estudo é avaliar qual é o melhor dos métodos na obtenção de material suficiente para identificar a causa da obstrução biliar.

Todos os exames de ecoendoscopia e de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica serão realizados no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas (6º andar do prédio dos ambulatórios).

As complicações não são frequentes e variam de 2% a 6%.

A seguir, estão listadas as complicações que podem ocorrer:

Complicações
Dor
Febre
Infecção
Inflamação no pâncreas
Vazamento de bile
Perfuração
Sangramento

Os pacientes com complicações serão avaliados e encaminhados para o serviço (equipe) que solicitou o exame e que estava de acordo com o protocolo.

Em qualquer etapa do estudo, você poderá fazer perguntas e tirar dúvidas com os profissionais responsáveis pela pesquisa. O principal executante é o Dr. Diogo Turiani Hournaux De Moura que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Prédio dos Ambulatórios, 6º andar, sala 3, CEP 05403-000, Telefone(s) 11-2661-7579, 2661-6221, ou por e-mail endoscopiahcfmusp@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar, Telefone 3069-6442, ramais 16, 17, 18 ou 20, ou pelo e-mail cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento.

Todas as informações pessoais, de antecedentes médicos e de exames, serão mantidas em sigilo. Os dados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Está garantida a indenização das despesas do paciente decorrentes de qualquer dano relacionado à pesquisa.

Não há compensação financeira relacionada à sua participação.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -
HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Ecoendoscopia *versus* colangiopancreatografia retrógrada endoscópica no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar maligna: estudo prospectivo”.

Eu discuti com a Dr./Dra. _____ sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar relacionado ao estudo, quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e sei que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, tampouco em meu atendimento neste Serviço.

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

CPF: _____

Assinatura da testemunha

Data / /

CPF: _____

Assinatura do pesquisador executante

Dr. Diogo Turiani Hourneaux De Moura

Data / /

CRM-SP: 151.105

Anexo D - Ficha de coleta de dados do protocolo de pesquisa**Protocolo**

Ecoendoscopia versus colangiopancreatografia retrógrada endoscópica no diagnóstico anatomopatológico da estenose biliar maligna: estudo prospectivo

ETIQUETA

Nome: _____

RG: _____

Sexo: _____ Idade: _____

Telefone para contato: _____ Residencial: _____

Comercial: _____ Celular: _____

Consentimento assinado: sim ()

Data da entrada no estudo (admissão): ____/____/____

▪ Data da entrada no estudo (admissão): ____/____/____

▪ Ecoendoscopia: ____/____/____

▪ CPRE: ____/____/____

▪ Cor: () Branco () Negro () Pardo () Amarelo

▪ Sexo: () Masculino () Feminino

▪ Comorbidades:

▪ Medicamentos:

➤ Uso de anticoagulante nos últimos 7 dias: Sim () Não ()

➤ Uso de AINES/AAS nos últimos 7 dias: Sim () Não ()

Exames Laboratoriais:

Exames	Antes do procedimento
Hb/Ht	
Leucócitos/Plaquetas	
INR/TTPA	
Amilase	
TGO/TGP	
FA/GGT	
BT/BD/BI	

Exames de imagem:

❖ TC de ABDÔMEN:

▪ Localização:

▪ Tamanho da massa:

▪ Características:

▪ Via biliar:

▪ Invasão de estruturas adjacentes:

❖ CRNM:

▪ Localização:

▪ Tamanho da massa:

▪ Características:

- Via biliar:

- Invasão de estruturas adjacentes:

❖ USG Abdômen total:

- Localização:

- Tamanho da massa:

- Características:

- Via biliar:

- Invasão de estruturas adjacentes:

ECOENDOSCOPIA

▪ Parâmetros vitais:

1. PA entrada: ____/____ mmHg PA saída: ____/____ mmHg
2. FC entrada: ____ bpm FC saída: ____ bpm
3. Saturação O₂ entrada: ____ Saturação O₂ saída: ____

ACHADOS DO EXAME:

➤ Janela de punção: Transgástrica () Transduodenal () D2 ()

✓ Localização: _____

✓ Tamanho: _____

✓ Características: _____

✓ Invasão: _____

✓ Linfonodos: _____

Punção:

➤ Capilaridade:

▪ Número de repetições durante a punção: _____

▪ Repetições do procedimento (passagem da agulha): _____

➤ Vácuo:

▪ Número de repetições durante a punção: _____

▪ Repetições do procedimento (passagem da agulha): _____

❖ Falha do método _____

➤ Complicações:

▪ Imediatas: Sim () Não ()

Se sim, qual?

Hemorragia () Perfuração () Depressão respiratória () Dor abdominal ()

Outras: _____

- Mediatas: Sim () Não ()

Se sim, qual?

Pancreatite () Infecção local () Fístula () Colangite ()

Outras _____

- Tempo total do exame: _____ minutos

Resultados anatomopatológico

✓ Capilaridade

Lâminas: _____

Emblocado: _____

✓ Vácuo

Lâminas: _____

Emblocado: _____

CPRE

▪ Parâmetros vitais:

4. PA entrada: ____/____ mmHg PA saída: ____/____ mmHg

5. FC entrada: ____ bpm FC saída: ____ bpm

6. Saturação O₂ entrada: ____ Saturação O₂ saída: ____**ACHADOS DO EXAME:**

❖ Via de acesso: transpapilar () pré-corte () infundibulotomia ()

✓ Localização: _____

✓ Tamanho/Extensão: _____

✓ Características: _____

✓ Dilatação: _____

Escovado citológico:

▪ Número de repetições/"ida e volta": _____

▪ Repetições do procedimento: _____

Biópsias:

▪ Número de fragmentos: _____

❖ Falha do método: _____

❖ Complicações:

▪ Imediatas: Sim () Não ()

Se sim, qual?

Pancreatite () Fístula () Hemorragia () Colangite ()

Outras _____

- Mediatas: Sim () Não ()

Se sim, qual?

Pancreatite () Infecção local () Fístula () Colangite ()

Outras _____

- Tempo total do exame: _____ minutos

Resultados anatomopatológico

- ✓ **Escovado citológico**

Lâminas: _____

Emblocado: _____

- ✓ **Biópsia**

OUTROS RESULTADOS**❖ Anatomopatológico pós-cirúrgico:**

❖ *Follow-up:*

Anexo E - Resumo dos resultados finais do protocolo

SEXO	IDADE	TOPOGRAFIA	LOCAL	Tamanho(cm)	CPRE	EE	COMBINAÇÃO EE+CPRE	CIRURGIA	SEGUIMENTO
M	62	Distal	Intraductal	2,81	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Estável, sem queixas.
M	61	Distal	Extraductal	4,8	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	51	Proximal	Intraductal	2	Falha do método	IPMN	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	QT
M	48	Distal	Extraductal	3,2	Falha do método	IPMN	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
F	60	Distal	Intraductal	0,5	Coledocite crônica	Inconclusivo	Coledocite crônica	Adenocarcinoma metastático de ovário.	Estável, sem queixas.
F	55	Distal	Extraductal	2,38	Negativo	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo ovário metastático.
F	72	Distal	Intraductal	1,3	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Estável, sem queixas.
M	62	Distal	Extraductal	2,5	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
F	65	Distal	Intraductal	1,7	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	QT
F	85	Proximal	Intraductal	3,9	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Colangiocarcinoma.
M	59	Distal	Extraductal	3,6	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	RT + QT + Respeitou e ressecou a lesão.
M	81	Proximal	Extraductal	4	Falha do método	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo Vesícula.
M	63	Distal	Extraductal	3,7	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
M	61	Distal	Extraductal	3,41	Falha do método	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
F	74	Distal	Intraductal	1	Positivo	Inconclusivo	Positivo	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
M	69	Distal	Extraductal	4	Suspeito	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
M	64	Distal	Extraductal	5,8	Falha do método	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	55	Distal	Extraductal	5	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	81	Distal	Intraductal	2,74	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	53	Distal	Intraductal	2,5	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	QT
M	67	Distal	Intraductal	1,56	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	QT
M	66	Proximal	Intraductal	1,52	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Seguimento.
M	49	Distal	Intraductal	3,3	IPMN de alto grau	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Colangiocarcinoma.
M	60	Distal	Extraductal	5,2	Falha do método	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Estável, sem queixas.
F	53	Proximal	Intraductal	4,8	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
F	66	Proximal	Extraductal	4,5	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Tumor de Kistatin.
M	62	Distal	Extraductal	6,4	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo vesícula.
F	86	Distal	Extraductal	3,7	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	67	Distal	Extraductal	3,4	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	53	Proximal	Intraductal	2,13	Suspeito	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	83	Distal	Extraductal	2,8	Positivo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	QT
F	58	Distal	Extraductal	3,1	Suspeito	Melanoma metastático	Melanoma metastático	Melanoma metastático	Óbito. Neo pâncreas.
F	42	Proximal	Intraductal	3,7	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Melanoma metastático	RT
F	76	Proximal	Extraductal	10,8	Negativo	Neuroendócrino	Neuroendócrino	Adenocarcinoma. Irressecável	Óbito. Neo pâncreas.
F	82	Distal	Extraductal	4	Negativo	Carcinoma adenoescamoso	Carcinoma adenoescamoso	Melanoma metastático	Óbito. Colangiocarcinoma.
M	73	Distal	Extraductal	4,7	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Melanoma metastático	Óbito. Neo vesícula.
M	65	Distal	Intraductal	1,8	Fibrose	Revislmento mucoso	Adenocarcinoma	Melanoma metastático	Óbito. Neo pâncreas.
F	58	Distal	Extraductal	2,9	Neuroendócrino	Neuroendócrino	Neuroendócrino	Melanoma metastático	Óbito. Neo pâncreas.
M	56	Proximal	Extraductal	7	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Tumor neuroendócrino (Ressecção completa)	Estável, sem queixas.
F	41	Proximal	Extraductal	4,56	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Tumor neuroendócrino (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	71	Proximal	Intraductal	3	Suspeito	Inflamatório	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Gasto enterorastato mose.	Óbito. Neo vesícula.
M	57	Proximal	Intraductal	2	IPMN de alto grau	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Gasto enterorastato mose.	QT
M	60	Distal	Intraductal	3	Negativo	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Colangiocarcinoma.
M	48	Distal	Extraductal	5	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Colangiocarcinoma. Pós op.
M	59	Distal	Extraductal	3	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo biliopancreático. Pós op.
M	79	Distal	Extraductal	3	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma (Ressecção completa)	Óbito. Neo pâncreas.
F	57	Distal	Extraductal	2,5	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	Óbito. Neo pâncreas.
F	43	Proximal	Extraductal	2,5	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma irresssecável. Derivação biliodigestiva.	QT
M	71	Proximal	Extraductal	2,54	Falha do método	IPMN	Adenocarcinoma metastático	Adenocarcinoma de cólon metastático.	Óbito. Neo de cólon metastático.
F	65	Distal	Extraductal	4,5	Neuroendócrino	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma de cólon metastático.	QT

IPMN = Neoplasia mucinosa papilar intraductal; QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia; Pós-op. = pós-operatório

8 REFERÊNCIAS

1. De Moura DT, Moura EG, Bernardo WM, De Moura ET, Baracat FI, Kondo A, Matuguma SE, Artifon EL. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasound for tissue diagnosis of malignant biliary stricture: Systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound*. 2016 Nov 8. doi: 10.4103/2303-9027.193597. [Epub ahead of print]
2. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81(1):168-76.
3. Friman S. Cholangiocarcinoma - Current treatment options. *Scand J Surg*. 2011; 100:30-4.
4. Yoon WJ, Brugge WR. Endoscopic evaluation of bile duct strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(2):277-93.
5. Artifon EL, Couto Júnior DS, Sakai P. Endoscopic treatment of the biliary injuries. *Rev Col Bras Cir*. 2010; 37(2):143-52.

6. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, Seo DW, Pantongrag-Brown L, Sangchan A, Pisespongsa P, Akaraviputh T, Reddy ND, Maydeo A, Itoi T, Pausawasdi N, Punamiya S, Attasaranya S, Devereaux B, Ramchandani M, Goh KL; Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(4):593-607.
7. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Standards of Practice Committee, Anderson MA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fisher LR, Fukami N, Hwang JH, Ikenberry SO, Jain R, Jue TL, Khan K, Krinsky ML, Malpas PM, Maple JT, Sharaf RN, Shergill AK, Dominitz JA, Cash BD. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77(2):167-74.
8. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Amano H, Miura F; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008; 15(1):31-40.

9. Crone-Münzebrock W, Rohwedder A, Meyer-Pannwitt U, Kremer B. Comparative efficacy of sonography, computed tomography, ERCP and angiography in the diagnosis of primary carcinomas of the gallbladder. *Röntgenblatter*. 1990; 43(6):261-5.
10. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg*. 1993; 159(1):23-9.
11. Chen W-X, Xie Q-G, Zhang WF, Zhang X, Hu TT, Xu P, Gu ZY. Multiple imaging techniques in the diagnosis of ampullary carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008; 7:649-53.
12. Qin XL, Li ZQ, Shi JS, Zhang L, Wang ZR, Wang L. Value of bile and serum CA19-9 and CEA in diagnosing biliary tract carcinoma. *Chin J Bases Clin Genet Surg*. 2000; 7:161-3.
13. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(3):427-32.
14. Wakabayashi H, Nishiyama Y, Otani T, Sano T, Yachida S, Okano K, Izuishi K, Suzuki Y. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in surgery for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(1):64-9.

15. Mukai H, Yasuda K, Nakajima M. Tumors of the papilla and distal common bile duct. Diagnosis and staging by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995; 5:763-72.
16. Park M-S, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, Kim JS, Lee JH, Kim Ka, Kim AY, Lee MG, Ha HK. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology*. 2004; 233(1):234-40.
17. NCCN Clinical Practice guidelines in hepatobiliary cancers. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
18. Elias Y, Mariano AT Jr, Lu Y. Detection of Primary Malignancy and Metastases with FDG PET/CT in Patients with Cholangiocarcinomas: Lesion-based Comparison with Contrast Enhanced CT. *World J Nucl Med*. 2016; 15(3):161-6.
19. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, Bobrowski C, Topalidis T, Soehendra N. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(1):45-51.
20. Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc*. 2016; 84(4):557-71.
21. DeWitt J, Misra VL, Leblanc JK, McHenry L, Sherman S. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64(3):325-33.

22. Cui XW, Ignee A, Braden B, Woenckhaus M, Dietrich CF. Biliary papillomatosis and new ultrasound imaging modalities. *Z Gastroenterol*. 2012; 50(2):226-31.
23. Gabbert C, Warndorf M, Easler J, Chennat J. Advanced techniques for endoscopic biliary imaging: cholangioscopy, endoscopic ultrasonography, confocal, and beyond. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(3):625-46.
24. Mahmud MS, May GR, Kamal MM, Khwaja AS, Sun C, Vitkin A, Yang VX. Imaging pancreatobiliary ductal system with optical coherence tomography: A review. *World J Gastrointest Endosc*. 2013; 5(11):540-50.
25. Domagk D, Poremba C, Dietl KH, Senninger N, Heinecke A, Domscheke W, Menzel J. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. *Gut*. 2002; 51(2):240-4.
26. Loeser CS, Robert ME, Mennone A, Nathanson MH, Jamidar P. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(3):246-52.
27. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Minaga K, Yamao K, Imai H, Kudo M. New endoscopic ultrasonography techniques for pancreaticobiliary diseases. *Ultrasonography*. 2016; 35(3):169-79.

28. Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian F, Klimstra DS, DeMatteo R, Fong Y, D'Angelica M, Jarnagin WR. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2005; 201(6):862-9.
29. Fujita T, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Ochiai A, Kinoshita T. Incidence, clinical presentation and pathological features of benign sclerosing cholangitis of unknown origin masquerading as biliary carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2010; 17(2):139-46.
30. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoun IE, Jhala D, Chhieng DC, Syed SA, Vickers SM, Mel Wilcox C. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(3):209-13.
31. Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(3):390-6.
32. Werth B, Kobler E. The value of computerized tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the assessment of malignant jaundice. *Schweiz Med Wochenschr*. 1991; 121(25):951-3.
33. Mansfield JC, Griffin SM, Wadebra V. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut*. 1997; 49(5):671-7.

34. Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Kummet TD. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86(5):577-80.
35. Sugiyama M, Atomi N, Wada N. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(3):465-7.
36. Kurzawinski T, Deery A, Dooley J, Dick R, Hobbs K, Davidson B. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures. *Gut*. 1992; 33(12):1675-7.
37. Sugimoto S, Matsubayashi H, Kimura H, Sasaki K, Nagata K, Ohno S, Uesaka K, Mori K, Imai K, Hotta K, Takizawa K, Kakushima N, Tanaka M, Kawata N, Ono H. Diagnosis of bile duct cancer by bile cytology: usefulness of post-brushing biliary lavage fluid. *Endosc Int Open*. 2015; 3(4):E323-8.
38. Osnes M, Serck-Hanssen A, Myren J. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. *Scand J Gastroenterol*. 1975; 10(8):829-31.
39. Ponchon T, Gagnon F, Berger F. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42(6):565-72.

40. Pugliese V, Conio M, Nicolò G. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42(6):520-6.
41. Jailwala J, Fogel EL, Sherman S. Triple tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51(4 Pt 1):383-90.
42. Vandervoort J, Soetikno RM, Montes H. Accuracy and complication rates of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct. *Gastrointest Endosc.* 1999; 49(3 Pt 1):322-7.
43. Stewart CJR, Mills PR, Garter R. Brush cytology in the assessment of pancreatobiliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol.* 2001; 54(6):449-55.
44. Desa LA, Akosa AB, Lazzara S, Domizio P, Krausz T, Benjamin IS. Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary stricture. *Gut.* 1991;32(10):1188-91.
45. Farrell RJ, Jain AK, Brandwein SL, Wang H, Chuttani R, Pleskow DK. The combination of stricture dilation, endoscopic needle aspiration, and biliary brushings significantly improves diagnostic yield from malignant bile duct strictures. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54(5): 587-94.
46. Fogel EL, deBellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Sherman S, Lehman GA. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(1):71-7.

47. Burnett AS, Calvert TJ, Chokshi RJ. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. *J Surg Res*. 2013; 184(1): 304-11.
48. Ohshima Y, Yasuda I, Kawakami H, Kuwatani M, Mukai T, Iwashita T, Doi S, Nakashima M, Hirose Y, Asaka M, Moriwaki H. EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Gastroenterol*. 2011; 46(7):921-8.
49. Selvaggi SM. Biliary brushing cytology. *Cytopathology*. 2004 Apr;15(2):74-9.
50. Kipp BR, Stadheim LM, Halling SA , Pochron NL, Harmsen S, Nagorney DM, Sebo TJ, Therneau TM, Gores GJ, de Groen PC, Baron TH, Levy MJ, Halling KC, Roberts LR. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(9):1675-81.
51. Navaneethan U, Lourdasamy V, Poptic E, Hammel JP, Sanaka MR, Parsi MA. Comparative effectiveness of pyruvate kinase M2 in bile, serum carbohydrate antigen 19-9, and biliary brushings in diagnosing malignant biliary strictures. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(4):903-9.
52. Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, Venkatesh PG, Poptic E, Liu X, Sanaka MR, Jang S, Vargo JJ, Parsi MA. Vascular endothelial growth factor levels in bile distinguishes pancreatic cancer from other etiologies of biliary stricture: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(10):2986-92.

-
53. Navaneethan U, Gutierrez NG, Venkatesh PG, Jegadeesan R, Zhang R, Jang S, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA, Feldstein AE, Stevens T. Lipidomic profile of bile in distinguishing benign and malignant biliary strictures - A single blinded pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(6):895-902.
 54. Navaneethan U, Parsi MA, Gutierrez NG, et al. Volatile organic compounds can diagnose pancreatic cancer as the etiology of malignant biliary strictures - A preliminary observation. *Gastrointest Endosc*. 2014 [Epub ahead of print].
 55. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology*. 2006; 131(4):1064-72.
 56. Smoczynski M, Jablonska A, Matyskiel A. Routine brush cytology and fluorescence in situ hybridization for assessment of pancreatobiliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75(1):65-73.
 57. Ryan ME, Baldauf MC. Comparison of flow cytometry for DNA content and brush cytology for detection of malignancy in pancreatobiliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40:133-9.
 58. Aabakken L, Kåresen R, Serck-Hanssen A, Osnes M. Transpapillary biopsies and brush cytology from the common bile duct. *Endoscopy*. 1986; 18(2):49-51.

59. Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut*. 2002; 50(3):326-31.
60. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1). *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(4):552-61.
61. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, Watkins JL, Lehman GA. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 2). *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(5):720-30.
62. Nanda A, Brown JM, Berger SH, Lewis MM, Barr Fritcher EG, Gores GJ, Keilin SA, Woods KE, Cai Q, Willingham FF. Triple modality testing by endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015; 8(2):56-65.
63. Kawashima H, Itoh A, Ohno E, Goto H, Hirooka Y. Transpapillary biliary forceps biopsy to distinguish benign biliary stricture from malignancy: how many tissue samples should be obtained? *Dig Endosc*. 2012; (24 Suppl 1):22-7.
64. Schoefl R, Haefner M, Wrba F. Forceps biopsy and brush cytology during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary stenoses. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(4):363-8.

-
65. Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Takada H, Tanaka H, Ogawa K, Sano H, Togawa S, Naito I, Hirai M, Ueno K, Ban T, Miyabe K, Yamashita H, Yoshimura N, Akita S, Gotoh K, Joh T. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 2(10)2:1615-20.
 66. Chin MW, Byrne MF. Update of cholangioscopy and biliary strictures. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(34):3864-9.
 67. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile duct lesions. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62(3):374-82.
 68. Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2013; 77(2):219-26.
 69. Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatography with the SpyGlass® system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017; 26(2):165-70.
 70. Sethi A, Chen YK, Austin GL, Brown WR, Brauer BC, Fukami NN, Khan AH, Shah RJ. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73(2):251-6.

71. Howell DA, Parsons WG, Jones MA, Bosco JJ, Hanson BL. Complete tissue sampling of biliary strictures at ERCP using a new device. *Gastrointest Endosc.* 1996; 43(5):498-502.
72. deBellis M, Fogel EL, Sherman S. Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58(2):176-82.
73. Wright E, Bakis G, Srinivasan R. Intraprocedural tissue diagnosis during ERCP employing a new cytology preparation of forceps biopsy (Smash Protocol). *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(2):294-9.
74. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, Kim HK, Choi SY, Choi MH, Lee TH, Lee TH, Cha SW, Park SH. Diagnostic approach using ERCP-guided transpapillary forceps biopsy or EUS-guided fine-needle aspiration biopsy according to the nature of stricture segment for patients with suspected malignant biliary stricture. *Cancer Med.* 2017; 6(3):582-90.
75. Layfield LJ, Wax TD, Lee JG, Cotton PB. Accuracy and morphologic aspects of pancreatic and biliary ducts brushings. *Acta Cytol.* 1995; 39(1):11-8.
76. Bardales RH, Stanley MW, Simpson DD. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of duodenal, biliary and ampullary neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 1998; 109(5):540-8.

-
77. Ascunce G, Ribeiro A, Rocha-Lima C, Larsen M, Sleeman D, Merchan J, Szabo D, Levi JU. Single-session endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for evaluation of pancreaticobiliary disorders. *Surg Endosc*. 2010; 24(6):1447-50.
 78. Sadeghi A, Mohamadnejad M, Islami F, Keshtkar A, Biglari M, Malekzadeh R, Eloubeidi MA. Diagnostic yield of EUS-guided FNA for malignant biliary stricture: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(2):290-8.e1.
 79. Jani BS, Rzouq F, Saligram S, Lim D, Rastogi A, Bonino J, Olyaei M. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Lesions: A Systematic Review of Technical and Procedural Variables. *N Am J Med Sci*. 2016; 8(1):1-11.
 80. Byrne MF, Gerke H, Mitchell RM, Stiffler HL, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Jowell PS. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of bile duct lesions. *Endoscopy*. 2004; 36(8):715-9.
 81. Meara RS, Jhala D, Eloubeidi MA, Eltoun I, Chhieng DC, Crowe DR, Varadarajulu S, Jhala N. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology*. 2006; 17(1):42-9.

82. Fargahi, S., Lee, J., Lin, F. et al, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the cytologic diagnosis of cholangiocarcinoma-a comparative and morphologic study. *Cancer Cytopathol.* 2010; 118:323.
83. Krishna NB, Tummala P, Labundy JL et al, EUS guided fine needle aspiration is useful in diagnostic evaluation of indeterminate proximal biliary strictures. *Open J Gastroenterol.* 2012; 2:33-9.
84. Novis M, Ardengh JC, Libera ED, Nakao FS, Ornellas LC, Santo GC, Venco F, Ferrari AP. Prospective comparative study of ERCP brush cytology and EUS-FNA for the differential diagnosis of biliary strictures. *Rev Col Bras Cir.* 2010; 37(3):190-8.
85. Oppong K, Raine D, Nayar M, Wadehra V, Ramakrishnan S, Charnley RM. EUS-FNA versus biliary brushings and assessment of simultaneous performance in jaundiced patients with suspected malignant obstruction. *JOP.* 2010; 11(6):560-7.
86. Tummala P, Munigala S, Eloubeidi MA, Agarwal B. Patients with obstructive jaundice and biliary stricture ± mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(6):532-7.

87. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, Kane S, Jaffee IM, Shaw RE, Cameron R, Hashimoto Y, Shah JN. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2014; 80(1):97-104.
88. Mohkam K, Malik Y, Derosas C, Isaac J, Marudanayagam R, Mehrzad H, Mirza DF, Muiesan P, Roberts KJ, Sutcliffe RP. Percutaneous transhepatic cholangiographic endobiliary forceps biopsy versus endoscopic ultrasound fine needle aspiration for proximal biliary strictures: a single-centre experience. *HPB (Oxford).* 2017; 19(6):530-7.
89. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(2):319-31.
90. Bhatia V, Varadarajulu S. Endoscopic ultrasonography-guided tissue acquisition: How to achieve excellence. *Dig Endosc.* 2017; 29(4):417-30.
91. Sakamoto H, Kitano M, Komaki T, Noda K, Chikugo T, Dote K, Takeyama Y, Das K, Yamao K, Kudo M. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(3):384-90.

92. Lee JK, Choi JH, Lee KH, Kim KM, Shin JU, Lee JK, Lee KT, Jang KT. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc.* 2013; 77(5):745-51.
93. Chen AM, Park WG, Friedland S, Banerjee S. Mo1396 endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus fine-needle capillary sampling biopsy of pancreatic solid lesions: Does technique matter? *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(Suppl):AB331.
94. Othman MO, Abdelfatah MM, Padilla O, Hussinat M, Elhanafi S, Eloliby M, Torabi A, Hakim N, Boman DA. The cellularity yield of three different 22-gauge endoscopic ultrasound fine needle aspiration needles. *Diagn Cytopathol.* 2017; 45(5):426-32.
95. Bang JY, Ramesh J, Trevino J, Eloubeidi MA, Varadarajulu S. Objective assessment of an algorithmic approach to EUS-guided FNA and interventions. *Gastrointest Endosc.* 2013; 77(5):739-44.
96. Larghi A, Iglesias-Garcia J, Poley JW Monges G, Petrone MC, Rindi G, Abdulkader I, Arcidiacono PG, Costamagna G, Biermann K, Bories E, Doglioni C, Dominguez-Muñoz JE, Hassan C, Bruno M, Giovannini M. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study. *Surg Endosc.* 2013; 27(10):3733-8.

-
97. Arena M, Eusebi LH, Pellicano R, Palamara MA, Iabichino G, Consolo P, Fagoonee S, Opocher E, Barabino M, Luigiano C. Endoscopic ultrasound core needle for diagnosing of solid pancreatic lesions: is rapid on- site evaluation really necessary? *Minerva Med.* 2017 Jul 27. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05327-7. [Epub ahead of print]
 98. Wang J, Zhao S, Chen Y, Jia R, Zhang X. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration versus endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy in sampling pancreatic masses: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(28):e7452.
 99. Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, Kudo M, Chiba Y, Ogura T, Higuchi K, Fukutake N, Ashida R, Yamasaki T, Nebiki H, Hirose S, Hoki N, Asada M, Yazumi S, Takaoka M, Okazaki K, Matsuda F, Okabe Y, Yanagisawa A. Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without a core trap: a multicenter randomized trial. *Endoscopy.* 2016; 48(7):632-8.
 100. Lozano MD, Subtil JC, Miravalles TL, Echeveste JI, Prieto C, Betes M, Alvarez Cienfuegos FJ, Idoate MA. EchoBrush may be superior to standard EUS-guided FNA in the evaluation of cystic lesions of the pancreas: preliminary experience. *Cancer Cytopathol.* 2011; 119(3):209-14.
 101. Shakhathreh MH, Naini SR, Brijbassie AA, Grider DJ, Shen P, Yeaton P. Use of a novel through-the-needle biopsy forceps in endoscopic ultrasound. *Endosc Int Open.* 2016; 4(4):E439-42.

102. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(6):1289-94.
103. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, Forteza-Vila J. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(9):1705-10.
104. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost AR, Eloubeidi MA, Eltoum IA. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*. 2014; 24(3):159-71.
105. Wani S, Rastogi A, Early DS, Mullady D, Collins BT, Wang JF, et al. Sa1540 Cost minimization analysis of onsite cytopathologist (CyP) evaluation during EUS FNA of solid pancreatic lesions (SPL). *Gastrointest Endosc*. 2013; 77(Suppl):AB243-4.
106. Wight CO, Zaitoun AM, Boulton-Jones JR, Dunkley C, Beckingham IJ, Ryder SD. Improving diagnostic yield of biliary brushings cytology for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. *Cytopathology*. 2004; 15(2):87-92.

107. Lee JG, Leung JW, Baillie J, Layfield LJ, Cotton PB. Benign, dysplastic, or malignant making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(5):722-6.
108. Logroño R, Wong JY. Reporting the presence of significant epithelial atypia in pancreaticobiliary brush cytology specimens lacking evidence of obvious carcinoma: impact on performance measures. *Acta Cytol*. 2004; 48(5):613-21.
109. Naitoh I, Nakazawa T, Kato A, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Nishi Y, Yoshida M, Umemura S, Hori Y, Kuno T, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Predictive factors for positive diagnosis of malignant biliary strictures by transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Dig Dis*. 2016; 17(1):44-51.
110. Pocock SJ. Clinical Trials: A Practical Approach. Wiley; 1983. Sealed Envelope Ltd. Power calculator for binary outcome superiority trial. Disponível em: <<https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/>>. Acesso em: 15 fev 2016.
111. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumors of the digestive system. WHO/IARC classification of tumors*. 4^a ed. Vol. 3, 2010.
112. Catmaker. Disponível em: <<http://www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators/>>. Acesso em 20 fev 2017.

-
113. Busnello ED'A, Tannous L, Gigante L, Ballester D, Hidalgo MP, Silva V, Juruena M, Dalmolin A, Baldisserotto G. Confiabilidade diagnóstica dos transtornos mentais da versão para cuidados primários da Classificação Internacional das Doenças. *Rev Saúde Pública*. 1999; 33(5):487-94.
114. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 2ª ed. Boston: PWS Publishers, 1986, 584 p.
115. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, Mergener K, Nemcek A Jr, Petersen BT, Petrini JL, Pike IM, Rabeneck L, Romagnuolo J, Vargo JJ. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71(3):446-54.
116. *SPSS Statistics Base 17.0 system*. Disponível em: <<http://www.spss.com/worldwide>>. Acesso em 20 fev 2017.
117. Gerritsen A, Molenaar IQ, Bollen TL, Nio CY, Dijkgraaf MG, van Santvoort HC, Offerhaus GJ, Brosens LA, Biermann K, Sieders E, de Jong KP, van Dam RM, van der Harst E, van Goor H, van Ramshorst B, Bonsing BA, de Hingh IH, Gerhards MF, van Eijck CH, Gouma DJ, Borel Rinkes IH, Busch OR, Besselink MG; Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative characteristics of patients with presumed pancreatic cancer but ultimately benign disease: a multicenter series of 344 pancreatoduodenectomies. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(12):3999-4006.

118. Abbasi MR, Ghazi Mirsaeed SM, Mohammad Alizadeh AH. Diagnosis of Malignant Biliary Strictures: Conventional or Negative Pressure Brush Cytology? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(10):4563-6.
119. Ferrari AP Jr, Lichtenstein DR, Slivka A, Chan C, Carr-Locke DL. Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40(2 Pt 1):140-5.
120. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, Färkkilä M, Fickert P, Hirschfield GM, Laghi A, Marzioni M, Fernandez M, Pereira SP, Pohl J, Poley JW, Ponsioen CY, Schramm C, Swahn F, Tringali A, Hassan C. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017; 49(6):588-608.
121. Cote GA, Gore AJ, McElyea SD. A pilot study to develop a diagnostic test for pancreatic ductal adenocarcinoma based on differential expression of select miRNA in plasma and bile. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(12):1942-52.
122. Menzel J, Poremba C, Dietl KH, Böcker W, Domschke W. Tumors of the papilla of Vater – inadequate diagnostic impact of endoscopic forceps biopsies taken prior to and following sphincterotomy. *Ann Oncol*. 1999; 10(10):1227-31.

123. DeOliveira ML, Triviño T, de Jesus Lopes Filho G. Carcinoma of the papilla of Vater: are endoscopic appearance and endoscopic biopsy discordant? *J Gastrointest Surg.* 2006; 10(8):1140-3.
124. Dacha S, Chawla S, Lee JE, Keilin SA, Cai Q, Willingham FF. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with ampullary biopsy vs ERCP alone: a matched-pairs controlled evaluation of outcomes and complications. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Jan 8. pii: gow044. doi: 10.1093/gastro/gow044.
125. Zimmon DS, Smith FB, Manheimer F, Fan C, Njiwaji C, Aksenov S, Chattoo P. Endoscopic multiple biopsy and rapid diagnosis by in situ fixation and histopathologic processing. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86(2):333-342.
126. Tio TL, Cheng J, Wijers OB, Sars PR, Tytgat GN. Endosonographic TNM staging of extrahepatic bile duct cancer: comparison with pathological staging. *Gastroenterology.* 1991; 100(5 Pt 1):1351-61.
127. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK, Pitt HA, House MG, Jones KJ, Fogel EL, McHenry L, Watkins JL, Cote GA, Lehman GA, Al-Haddad MA. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73(1):71-8.

128. Lee JH, Salem R, Aslanian H, Chacho M, Topazian M. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6):1069-73.
129. Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreas masses in the presence or absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2005, 62(5):728-36.
130. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, Aithal GP, Arcidiacono PG, Bastos P, Carrara S, Czakó L, Fernández-Esparrach G, Fockens P, Ginès À, Havre RF, Hassan C, Vilman P, van Hooft JE, Polkowski M. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017; 49(7):695-714.
131. Kantsevov S, Thuluvath PJ. Utility and Safety of EUS-guided Portal Vein FNA. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2011; 7(2):129-31.
132. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N. EUS-guided fine needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52(4):534-40.

-
133. Vilmann P, Săftoiu A, Hollerbach S, Skov BG, Linnemann D, Popescu CF, Wellmann A, Gorunescu F, Clementsen P, Freund U, Flemming P, Hassan H, Gheonea DI, Streba L, Ionică AM, Streba CT. Multicenter randomized controlled trial comparing the performance of 22 gauge versus 25 gauge EUS-FNA needles in solid masses. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48(7):877-83.
134. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, McGrath K, Imperiale T, Tao LC, Vallery S, DeWitt J, Sherman S, Collins E. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(4):47-81.
135. Moller K, Papanikolaou IS, Toerner T, Delicha EM, Sarbia M, Schenck U, Koch M, Al-Abadi H, Meining A, Schmidt H, Schulz HJ, Wiedenmann B, Rösch T. et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: High yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc.* 2009; 7(1):60-9.
136. Paquin SC, Gariépy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61:6101.
137. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2008; 57(11):1592-6.

-
138. El Chafic AH, Dewitt J, Leblanc JK, El Hajj II, Cote G, House MG, Sherman S, McHenry L, Pitt HA, Johnson C, Mohamadnejad M, Al-Haddad M. Impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration on postoperative recurrence and survival in cholangiocarcinoma patients. *Endoscopy*. 2013; 45(11):883-9.
139. Heimbach JK, Sanchez W, Rosen CB, Gores GJ. Trans-peritoneal fine needle aspiration biopsy of hilar cholangiocarcinoma is associated with disease dissemination. *HPB (Oxford)*. 2011; 13(4):356-60.
140. Onda S, Ogura T, Kurisu Y, Masuda D, Sano T, Takagi W, Fukunishi S, Higuchi K. EUS-guided FNA for biliary disease as first-line modality to obtain histological evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(3):302-12.
141. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S; International Association of Pancreatology International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6(1-2):17-32.
142. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS (Eds). *Tumors of the pancreas*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2007.
143. Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2009.

144. Pérez Saborido B, Bailón Cuadrado M, Rodríguez López M, Asensio Díaz E, Madrigal Rubiales B, Barrera Rebollo A. Intraductal papillary neoplasia of the bile duct with malignancy: A differentiated entity of cholangiocarcinoma with a better prognosis, a review of three new cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109. doi: 10.17235/reed.2017.4835/2016. [Epub ahead of print].
145. Maki H, Aoki T, Ishizawa T, Tanaka M, Sakatani T, Beck Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N. Intraductal papillary neoplasm originating from an anomalous bile duct. *Clin J Gastroenterol.* 2017; 10(2):174-8.
146. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2013*. Atlanta: American Cancer Society; 2013.