MATEUS PEREIRA FUNARI

**Eventos adversos associados aos diferentes tipos
de corrente elétrica empregados na papilotomia
endoscópica: revisão sistemática e metanálise de
ensaio clínico randomizado**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

**SÃO PAULO
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Funari, Mateus Pereira

Eventos adversos associados aos diferentes tipos de corrente elétrica empregados na papilotomia endoscópica : revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados / Mateus Pereira Funari. -- São Paulo, 2020.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Endoscopia gastrointestinal
2.Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
3.Esfincterotomia endoscópica 4.Ampola
hepatopancreática 5.Eletrocirurgia 6.Complicações pós-operatórias 7.Revisão sistemática 8.Metanálise

USP/FM/DBD-185/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Pelas mãos de Nossa Senhora, que
esta obra possa servir para a maior
glória de Deus, nosso Pai e Senhor*

A minha esposa, Simone Rosa e Silva da Costa Manso Funari, por seu irrestrito apoio em todos os momentos. Sou eternamente grato por seu carinho, paciência e incentivo.

Aos meus pais Marcelo Buarque de Gusmão Funari e Maria Cláudia Cintra Pereira Funari, pela dedicação, zelo e amor incondicionais, que tornaram possível atingir este objetivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, por sempre me incentivar a buscar algo a mais e nunca subestimar da minha capacidade. Sinto grande honra e gratidão por ser seu aluno.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Prof. Dr. Paulo Sakai, Dr. Sergio Eiji Matuguma, Dr. Edson Ide, Dr. Tomazo Antônio Prince Franzini, Dr. Marcos Eduardo Lera dos Santos, Dr. Christiano Sakai, Dr. Spencer Cheng, Dr. Carlos Kiyoshi Furuya Júnior, Dr. Dalton Chaves, Dr. Gustavo de Oliveira Luz, Dr. Rogério Kuga, Dr. Sérgio Barbosa Marques, Dr. Marcelo Magno de Freitas Sousa, Dr. Sérgio Shiguetoshi Ueda, Dr. Nelson Tomio Miyajima, Dr. Toshiro Tomishige, Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, Dr. Renato Baracat, Dr. Kendi Yamazaki, Dr. Thiago Ferreira de Souza, Dra. Elisa Ryoka Baba, Dra. Sonia Nádia Fylyk, Dra. Eunice Komo Chiba, Dra. Jeane Martins Melo, Dr. Sebastião Alves D'Antonio, Dr. Robson Kyoshi Ishida, Dr. Maurício Kazuoshi Minata, Dr. Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Dr. Diogo Turiani Hourneaux de Moura e ao Dr. José Jukemura e Dr. Wanderley Marques Bernardo por contribuírem pela minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

Aos doutores Vitor Ottoboni Brunaldi e Rodrigo Silva de Paula Rocha, pela ajuda como colegas, residentes e preceptores.

Aos doutores Paulo Sakai, André Luis Montagnini e Bruno da Costa Martins, uma grande gratidão pela atenção e sábias correções em minha qualificação, que certamente muito colaboraram para a qualidade deste trabalho.

Aos colegas da residência médica em Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Vitor Massaro Takamatsu Sagae, Fernanda Prado Logiudice, Facundo Daniel Galetti, Ricardo Hannum Resende, Carolina Ogawa Matsubayashi, Daniel Tavares Rezende, Michele Oliveira de Marco, Raquel Cristina Lins Mota, Hugo Gonçalves Guedes, Ralph Braga Duarte, Maria Auxiliadora Choéz Rodrigues, Igor Braga Ribeiro, Thiago Arantes de Carvalho Visconti, Martín Andrés Coronel Cordero, Alberto Machado da Ponte Neto, Iatagan Rocha Josino, Antonio Coutinho Madruga Neto, Caio Vinicius Tranquilini Gonçalves, Galileu Ferreira Ayala Farias, Rafael Krieger Martins, Ana Paula Samy Tanaka Kotinda, Antônio Afonso Miranda Neto, Epifânio Silvino do Monte Júnior, John Alexander Lata Guacho, Marcelo Mochate Flor, Pedro Victor Aniz Gomes de Oliveira, Marina Tucci Gammaro Baldavira e Igor Mendonça Proença pela amizade e incentivo.

À senhora Vilma Libério e demais membros da equipe do Serviço de Pós-Graduação em Gastroenterologia, pelo apoio e contribuição dessa dissertação de mestrado.

À senhora Maria Helena Vargas pela diagramação, dedicação e ajuda na estruturação deste documento.

À equipe de enfermagem, secretaria e funcionários do Setor de Endoscopia gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Maria do Carmo, Márcia, Marisa, Cíntia, Maze, Telma, Iraci, Agnaldo, Rejane, Josefa, Sonia, Genilda, Rosângela, Firmiano, Rita, Rose, Lúcia, Tatiane, Miriam, Claudete, Carlene, Keila, Carol, Regina, Edilson, Teresa, Zenaide, Salete e Simone pelo empenho no trabalho, ajuda e a amizade cultivada nestes três anos.

À Lucas Salgado de Salles Oliveira, por sua gentileza e prontidão para compartilhar sua perícia em eletrocirurgia.

A todos os professores e profissionais, pela dedicação e ensinamentos, que contribuíram pela minha formação com médico, cirurgião e endoscopista.

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

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

Universidade de São Paulo. 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 quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	11
3	MÉTODOS	13
3.1	Protocolo de registro	14
3.2	Crítérios de elegibilidade	14
3.3	Fontes de informação/Bases de dados	15
3.4	Estratégia de busca	16
3.5	Processo de coleta de dados	17
3.6	Síntese de resultados	18
3.7	Risco de vieses	19
3.8	Heterogeneidade na definição de sangramento	20
3.9	Heterogeneidade na definição de pancreatite	21
3.10	Definições de perfuração e colangite	21
4	RESULTADOS	23
4.1	Seleção dos estudos	24
4.2	Artigos selecionados	25
4.3	Análise de vieses	27
4.4	Tabela síntese	29
4.5	Comparações	33
4.5.1	<i>Endocut vs Blend</i>	33
4.5.1.1	Pancreatite	33
4.5.1.2	Sangramento	35
4.5.1.3	Perfuração	36
4.5.2	<i>Endocut vs Corte puro</i>	37
4.5.2.1	Pancreatite	37
4.5.2.2	Sangramento	39
4.5.2.3	Hiperamilasemia	42
4.5.2.4	Colangite	42
4.5.2.5	Perfuração	42
4.5.3	<i>Corte puro vs Blend</i>	43
4.5.3.1	Pancreatite	43
4.5.3.2	Sangramento	46
4.5.3.3	Hiperamilasemia	48
4.5.3.4	Colangite	49

4.5.4	Corte puro seguido de <i>Blend</i> vs Corte puro	49
4.5.4.1	Pancreatite	49
4.5.4.2	Sangramento	51
4.5.4.3	Hiperamilasemia	53
4.5.5	Corte puro seguido de <i>blend</i> vs <i>blend</i>	54
4.5.5.1	Pancreatite	54
4.5.5.2	Sangramento	55
4.5.5.3	Hiperamilasemia	56
5	DISCUSSÃO	57
5.1	Relevância deste estudo	58
5.2	Sobre os estudos de mesmo gênero prévios	59
5.3	Complicações	60
5.3.1	Pancreatite	60
5.3.2	Monopolar vs Bipolar	63
5.3.3	Sangramento	64
5.3.4	Perfuração e Colangite	66
5.4	Limitações	67
5.5	Considerações finais	70
6	CONCLUSÃO	71
7	ANEXOS	73
8	REFERÊNCIAS	80
	APÊNDICES	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS¹

CPRE	- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
ERCP	- <i>Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography</i>
PEP	- <i>Post-ERCP pancreatitis</i>
CRBT	- <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
CINAHL	- <i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
COCHRANE	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
EMBASE	- <i>Excerpta Medica database</i>
MEDLINE	- <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
ECR	- Ensaio clínico randomizado
IC	- Intervalo de confiança
RD	- <i>Risk difference</i> (diferença de risco)
I ²	- Heterogeneidade de um resultado pelo método de Higgins
Revman	- Software Review Manager
GRADE	- <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>

¹ Algumas abreviaturas e siglas serão mantidas em inglês devido à sua consagração e pelo uso na comunidade médica e científica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Corte pulsado (<i>Endocut</i>): Ilustração gráfica	8
Figura 2 - Ilustração gráfica das modalidades de corrente elétrica	9
Figura 3 - Síntese do processo de seleção dos estudos	25
Figura 4 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (<i>endocut vs blend</i>).....	34
Figura 5 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (<i>endocut vs corte puro</i>).....	39
Figura 6 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (Corte puro <i>vs blend</i>)	45
Figura 7 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	51
Figura 8 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (corte puro seguido de <i>blend</i> vs <i>blend</i>).....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ciclo de trabalho nas diferentes modalidades de corrente elétrica	9
Quadro 2 - Síntese dos estudos selecionados.....	26
Quadro 3 - Síntese da análise de vieses dos estudos	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Forest plot</i> : pancreatite em geral (<i>endocut vs blend</i>).....	33
Gráfico 2 - <i>Forest plot</i> : pancreatite leve (<i>endocut vs blend</i>)	34
Gráfico 3 - <i>Forest plot</i> : pancreatite moderada (<i>endocut vs blend</i>).....	34
Gráfico 4 - <i>Forest plot</i> : pancreatite grave (<i>endocut vs blend</i>).....	34
Gráfico 5 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral (<i>endocut vs blend</i>).....	35
Gráfico 6 - <i>Forest plot</i> : sangramento leve (<i>endocut vs blend</i>)	36
Gráfico 7 - <i>Forest plot</i> : sangramento moderado (<i>endocut vs blend</i>)	36
Gráfico 8 - <i>Forest plot</i> : sangramento grave (<i>endocut vs blend</i>).....	36
Gráfico 9 - <i>Forest plot</i> : pancreatite em geral (<i>endocut vs corte puro</i>)	37
Gráfico 10 - <i>Forest plot</i> : pancreatite leve, moderada e grave (<i>endocut vs corte puro</i>).....	38
Gráfico 11 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral pré retirada de <i>outlier</i> (<i>endocut vs corte puro</i>)	40
Gráfico 12 - <i>Funnel plot</i> : sangramento em geral (<i>endocut vs corte puro</i>)	41
Gráfico 13 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral pós-retirada de <i>outlier</i> (<i>endocut vs corte puro</i>)	41
Gráfico 14 - <i>Forest plot</i> : sangramento leve (<i>endocut vs corte puro</i>).....	41
Gráfico 15 - <i>Forest plot</i> : sangramento moderado (<i>endocut vs corte puro</i>)	41
Gráfico 16 - <i>Forest plot</i> : sangramento grave (<i>endocut vs corte puro</i>)	42
Gráfico 17 - <i>Forest plot</i> : perfuração (<i>endocut vs corte puro</i>)	43
Gráfico 18 - <i>Forest plot</i> : pancreatite em geral (<i>corte puro vs blend</i>).....	44
Gráfico 19 - <i>Forest plot</i> : pancreatite leve, moderada e grave (<i>corte puro vs blend</i>)	45
Gráfico 20 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral pré retirada de <i>outlier</i> (<i>corte puro vs blend</i>)	47

Gráfico 21 - <i>Funnel plot</i> : sangramento em geral (corte puro vs <i>blend</i>).....	47
Gráfico 22 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral pós-retirada de <i>outlier</i> (corte puro vs <i>blend</i>)	47
Gráfico 23 - <i>Forest plot</i> : sangramento leve, moderado e grave (corte puro vs <i>blend</i>)	48
Gráfico 24 - <i>Forest plot</i> : pancreatite em geral (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro).....	50
Gráfico 25 - <i>Forest plot</i> : pancreatite leve, moderada e grave (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	50
Gráfico 26 - <i>Forest plot</i> : sangramento em geral (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	52
Gráfico 27 - <i>Forest plot</i> : sangramento leve (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	52
Gráfico 28 - <i>Forest plot</i> : sangramento moderado (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	53
Gráfico 29 - <i>Forest plot</i> : sangramento grave (corte puro seguido de <i>blend</i> vs corte puro)	53
Gráfico 30 - <i>Forest plot</i> : pancreatite em geral (corte puro seguido de <i>blend</i> vs <i>blend</i>)	54
Gráfico 31 - <i>Forest plot</i> : pancreatite leve (corte puro seguido de <i>blend</i> vs <i>blend</i>)	54
Gráfico 32 - <i>Forest plot</i> : sangramento leve, moderado e grave (corte puro seguido de <i>blend</i> vs <i>blend</i>).....	56

RESUMO

Funari MP. *Eventos adversos associados aos diferentes tipos de corrente elétrica empregados na papilotomia endoscópica: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A papilotomia endoscópica é um método invasivo que permite o acesso à via biliar, no entanto, este procedimento não é isento de complicações. Estudos na literatura indicam que o modo de corrente elétrica utilizado para a papilotomia pode desencadear diferentes incidências de eventos adversos, como pancreatite, hemorragia, perfuração e colangite.

OBJETIVO: Avaliar a segurança dos diferentes modos de corrente elétrica (*endocut*, *blend*, corte puro, corte puro seguido de *blend*) empregados na realização da papilotomia com base na ocorrência de eventos adversos (sangramento, pancreatite, perfuração e colangite).

MÉTODOS: A busca de artigos incluiu as seguintes bases de dados: Medline, EMBASE, Cochrane Central, Lilacs e literatura cinzenta até setembro de 2019. Os dados de estudos descrevendo diferentes tipos de corrente elétrica foram meta-analisados de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). As seguintes modalidades de corrente elétrica foram avaliadas: *endocut*, *blend*, corte puro, corte puro seguido de *blend*. **RESULTADOS:** Foram incluídos um total de 1.691 pacientes de 10 ensaios clínicos randomizados permitindo as seguintes comparações: 1. *Endocut* vs *blend*: nenhuma diferença estatística na incidência de sangramento (7% vs 13,4%; RD: -0,11 [-0,31; 0,08]; $p = 0,27$; $I^2 = 86\%$), pancreatite (4,4% vs 3,5%; RD: 0,01 [-0,03; 0,04], $p = 0,62$, $I^2 = 48\%$) e perfuração (sem casos em ambos os grupos). 2. *Endocut* vs corte puro: maior incidência de sangramento leve (sem queda nos níveis de hemoglobina, repercussão clínica ou necessidade de intervenção endoscópica) no grupo de corte puro (9,2% vs 28,8%; RD: -0,19 [-0,27; -0,12], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$). Sem diferença com significado estatístico na incidência de pancreatite (5,2% vs 0,9%; RD: 0,05 [-0,01; 0,11]; $p = 0,12$; $I^2 = 57\%$). Sem diferença em relação a perfuração (0,4% vs 0%; RD: 0,00 [-0,01; 0,02]; $p = 0,7$, $I^2 = 0\%$) ou colangite (1,8% vs 3,2%; RD: -0,01 [-0,09; 0,06], $p = 0,7$). 3. Corte puro vs *blend*: maior incidência de sangramento leve no grupo de corte puro (40,4% vs 16,7%; RD: 0,24 [0,15; 0,33], $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$). Nenhuma diferença estatística em relação à incidência de pancreatite

e colangite. 4. Corte puro vs corte puro seguido de *blend*: nenhuma diferença estatística em relação à incidência de sangramento (22,5% vs 11,7%; RD: -0,10 [-0,24; 0,04], $p = 0,18$, $I^2 = 61\%$) e pancreatite (8,9% vs 14,8%; RD 0,06 [-0,02; 0,13], $p = 0,12$; $I^2 = 0\%$). 5. *Blend* vs corte puro seguido de *blend*: sem diferença estatística em relação à incidência de sangramento e pancreatite (11,3% vs 10,4%; RD -0,01 [-0,11; 0,09], $p = 0,82$, $I^2 = 0\%$). **CONCLUSÕES:** O corte puro não apresenta aumento do risco de sangramento com significado clínico em comparação com *endocut* e *blend*. Entretanto, esta modalidade também não se mostrou superior em relação as demais na prevenção de pancreatite aguda pós CPRE. Não há diferença na incidência de colangite ou perfuração entre os diferentes tipos de corrente elétrica. Não há diferença estatística na avaliação dos eventos adversos entre as comparações *endocut* vs *blend*, corte puro vs corte puro seguido de *blend*, e *blend* vs corte puro seguido de *blend*. Baseando-se na literatura atual, não é possível recomendar uma modalidade de corrente elétrica sobre as demais, logo, novos estudos são necessários. Tais achados sugerem não existir o modo de corrente elétrica ideal para prevenir todos os eventos adversos, sendo assim, é crucial entender os respectivos modos de ação e os fatores de risco do paciente para a tomada de decisão na prática clínica.

Descritores: Endoscopia gastrointestinal; Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; Esfincterotomia endoscópica; Ampola hepatopancreática; Eletrocirurgia; Complicações pós-operatórias; Revisão sistemática; Metanálise.

ABSTRACT

Funari MP. *Adverse events associated with the different types of electrical current used in endoscopic sphincterotomy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2020".

BACKGROUND: Endoscopic biliary sphincterotomy is an invasive method that allows access to the bile ducts, however, this procedure is not exempt of complications. Studies in the literature indicate that the mode of electric current used for sphincterotomy may carry different incidences of adverse events such as pancreatitis, bleeding, perforation, and cholangitis. **AIM:** To evaluate the safety of different modes of electrical current (endocut, blend, pure cut, pure cut followed by blend) used during endoscopic biliary sphincterotomy based on incidence of adverse events. **METHODS:** We searched articles for this systematic review in Medline, EMBASE, Central Cochrane, Lilacs, and gray literature from inception to September 2019. Data from studies describing different types of electric current were meta-analysed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The following electric current modalities were evaluated: endocut, blend, pure cut, pure cut followed by blend. **RESULTS:** A total of 1.691 patients from 10 randomized clinical trials evaluating the following comparisons: 1. Endocut vs. blend: No statistical difference in the incidence of bleeding (7% vs. 13.4%; RD: -0.11 [-0.31, 0.08], $p = 0.27$, $I^2 = 86\%$), pancreatitis (4.4% vs. 3.5%; RD: 0.01 [-0.03, 0.04], $p = 0.62$, $I^2 = 48\%$) and perforation (absence of cases in both arms). 2. Endocut vs. pure cut: higher incidence of mild bleeding (without drop in hemoglobin levels, clinical repercussion or need for endoscopic intervention) in the pure cut group (9.2% vs. 28.8%; RD: -0.19 [-0.27, -0.12], $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). No statistical difference regarding pancreatitis (5.2% vs. 0.9%; RD: 0.05 [-0.01, 0.11], $p = 0.12$, $I^2 = 57\%$), perforation (0.4% vs. 0%; RD: 0.00 [-0.01, 0.02], $p = 0.7$, $I^2 = 0\%$) or cholangitis (1.8% vs. 3.2%; RD: -0.01 [-0.09, 0.06], $p = 0.7$). 3. Pure cut vs. blend: higher incidence of mild bleeding in the pure cut group (40.4% vs. 16.7%; RD: 0.24 [0.15, 0.33], $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). No statistical difference concerning incidence of pancreatitis or cholangitis. 4. Pure cut vs. pure cut followed by blend: No statistical difference regarding incidence of bleeding (22.5% vs. 11.7%; RD: -0.10 [-0.24, 0.04], $p = 0.18$, $I^2 = 61\%$) and pancreatitis (8.9% vs. 14.8%; RD 0.06 [-0.02, 0.13], $p = 0.12$, $I^2 = 0\%$). 5.

Blend vs. pure cut followed by blend: No statistical difference regarding incidence of bleeding and pancreatitis (11.3% vs. 10.4%; RD -0.01 [-0.11, 0.09], $p = 0.82$, $I^2 = 0\%$). **CONCLUSION:** Pure cut does not carry higher incidence of clinically significant bleeding compared to endocut and blend. However, this modality was not associated to a lower incidence of pancreatitis in our analysis. There is no difference in incidence of cholangitis or perforation between different types of electric current. There is lack of evidence in the literature to recommend one method over the others, therefore new studies are necessary. As there is no perfect electric current mode, the best choice in clinical practice must be based on the knowledge of the electric current mechanism and the patient risk factors.

Descriptors: Endoscopy, gastrointestinal; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Sphincterotomy, endoscopic; Ampulla of Vater; Electrosurgery; Postoperative complications; Systematic review; Meta-analysis.

1 INTRODUÇÃO

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é um procedimento dedicado principalmente a intervenções terapêuticas das vias biliopancreáticas, e, muito pouco empregada como método diagnóstico, em função do progresso dos métodos radiológicos, tais como a colangioressonância magnética. As principais indicações deste procedimento são o tratamento de coledocolitíase, fístulas biliares, estenoses benignas, tumores obstrutivos, entre outros.

A colangiografia endoscópica teve início de modo rudimentar na década de 1960, mas apresentou avanço importante e as primeiras descrições de eventos adversos na década seguinte¹⁻⁴. Com o avanço da medicina minimamente invasiva, a CPRE associada a papilotomia, tem sido cada vez mais utilizada na prática médica. No entanto, este procedimento está associado a complicações importantes (4% a 5% dos casos) como pancreatite aguda, sangramento, perfuração, colangite e até óbito (0,02% a 0,4%)⁵⁻⁸. Tais complicações relacionam-se principalmente ao trauma da cateterização da via biliar e à papilotomia endoscópica. Deste modo, muitos estudos auxiliaram a uma maior compreensão desses eventos adversos e de seus respectivos fatores de risco, fornecendo medidas para evitá-las⁵⁻¹¹.

A rigor, o termo papilotomia diz respeito a incisão sobre a papila maior, melhorando a exposição dos óstios biliar e pancreático. Por outro

lado, o termo esfínterectomia ou papiloesfínterectomia endoscópica inclui a secção profunda da musculatura do esfíncter, o que seria mais apropriado para a maioria das CPREs¹². No entanto, pela disseminação do uso de ambos como sinônimos e pela utilização mais habitual do termo papilotomia, esta denominação será empregada ao longo do atual estudo.

Em relação aos eventos adversos relacionados à CPRE (e à papilotomia endoscópica), destaca-se em primeiro lugar, a pancreatite. Trata-se do evento adverso mais comum e temido, uma vez que seus episódios graves constituem principal causa de mortalidade relacionada à CPRE. Nestes casos, ela recebe o nome específico de pancreatite aguda pós-CPRE. Especificamente para esta complicação, existem os critérios de Cotton¹³ formulados em 1991. Segundo estes critérios, a definição de pancreatite aguda pós-CPRE envolve quadro clínico compatível após 24 horas do procedimento associado ao aumento de amilase de ao menos três vezes o valor de referência, acarretando prolongamento da internação ou readmissão hospitalar. A estratificação baseia-se no tempo de internação, sendo 2 a 3 dias nos casos leves, 4 a 10 dias nos moderados e a partir de 11 dias nos graves. Além do tempo de internação, os casos graves abrangem pancreatite necro-hemorrágica, formação de pseudocisto e necessidade de abordagem percutânea ou cirúrgica. Mais recentemente, em 2012, uma reunião global de experts definiu os critérios de Atlanta. Atualmente, os critérios mais utilizados são estes últimos, cuja definição pancreatite aguda é dada pela presença de ao menos dois dos três critérios a seguir: aumento de amilase e/ou lipase acima de três vezes o valor de

referência, quadro clínico e exame de imagem compatíveis com o diagnóstico¹⁴. Segundo tais critérios, os casos leves envolvem quadro clínico sem disfunção orgânica, os moderados apresentam disfunção orgânica transitória (melhora até 48 horas) ou complicação local ou sistêmica, e os graves, disfunção orgânica persistente (duração maior que 48 horas)¹⁴.

Vários fatores de risco para pancreatite aguda pós-CPRE são bem conhecidos, como sexo feminino, jovens (idade inferior a 40 anos), pancreatite aguda prévia, disfunção do esfíncter de Oddi e fatores relacionados ao procedimento, como canulação difícil, injeção de contraste no ducto pancreático, dilatação balonada de papila íntegra, entre outros^{7,15-17}. Postula-se que correntes de corte com menor proporção de coagulação possam diminuir a incidência de pancreatite. Seguindo esta linha de raciocínio, o uso de correntes mistas com maior proporção do efeito de coagulação, estaria associado a maior incidência de hiperamilasemia e de pancreatite.

Sangramento é a segunda principal complicação, com incidência muito variável na literatura, de 1% a 30%. Essa divergência ocorre, pois, alguns autores consideram, como sangramento leve, aquele aumentado durante a CPRE, porém que não está necessariamente associada a queda de níveis hematimétricos ou repercussão clínica. Sangramentos clinicamente significantes são reportados em 1%-2% dos casos. Os critérios de Cotton¹³ são os mais amplamente difundidos na definição e estratificação do sangramento relacionado à papilotomia endoscópica. Segundo tais critérios, apenas casos em que há repercussão clínica podem considerados como

sangramento leve, o que inclui queda do nível de hemoglobina até 3 g/dL, não havendo de necessidade de transfusão sanguínea. Casos moderados envolvem transfusão de até quatro concentrados de hemácias e os graves abrangem necessidade de reintervenção por arteriografia ou por cirurgia ou suporte transfusional com cinco ou mais concentrados de hemácias¹³.

Dentre os fatores de risco para sangramento pós-CPRE, destacam-se: coagulopatia, uso de anticoagulantes, colangite, entre outros. Alguns estudos apontam para a possibilidade de diminuir a incidência de sangramentos com o emprego de correntes elétricas com maior poder de coagulação, como as correntes mistas *endocut* e *blend*^{7,16-20}.

A perfuração relacionada a papilotomia é um evento muito raro, ocorrendo em menos de 1% das CPREs^{7,16}. Este evento adverso está relacionado a alteração anatômica (um exemplo, é o de casos cada vez mais frequentes na prática do endoscopista de pós-operatório de cirurgia bariátrica), baixa experiência do endoscopista, disfunção do esfíncter de Oddi, fibrose peri-papilar, entre outros^{16,17}. Estudos apontam para o maior risco de perfuração com a papilotomia descontrolada, também denominada “zíper”, a qual apresentaria maior incidência com a corrente de corte puro^{16,17,21}.

A colangite também é um evento adverso raro (menos de 1% das CPREs) e possui relação com a introdução material contaminado na via biliar e com sua falha da drenagem^{7,16,17}. Não há estudos que relacionem esta complicação com a modalidade de corrente elétrica empregada na papilotomia endoscópica.

Entre os pioneiros a correlacionar a incidência dos eventos adversos expostos com a modalidade de corrente elétrica utilizada na papilotomia temos Classen *et al.*²², em 1986 e Sherman e Lehman²³, em 1991. A partir de então vários estudos foram realizados para melhor compreensão do assunto^{8,24-27}. Ao longo dos anos, novas tecnologias e melhor compreensão deste procedimento possibilitaram que ele fosse cada vez mais seguro, porém, o melhor entendimento dos fatores de risco para os eventos adversos após a CPRE ainda são tema de muitos estudos científicos.

Os principais tipos de corrente elétrica são a coagulação e corte puros. O modo coagulação pura possui uma baixa frequência de ondas intermitentes de alta voltagem (Figura 2), atingindo temperaturas entre 60 e 100°C, de modo que a energia é dissipada pelos tecidos, causando desidratação celular, contração tecidual e, conseqüentemente, maior lesão tecidual adjacente. Por estes motivos, esta modalidade estaria relacionada a maior incidência de pancreatite, por outro lado menor ocorrência de sangramentos. Vale recordar que esta modalidade não é utilizada na papilotomia endoscópica pelo seu baixo poder de corte e alto potencial de complicações locais pela dissipação de energia térmica sobre os tecidos adjacentes.

Já a modalidade de corte puro trabalha com alta frequência de ondas contínuas e de menor voltagem (Figura 2), causando aquecimento mais intenso e abrupto (temperaturas superiores a 100°C), sendo a energia dissipada em forma de vapor (fumaça) sem se propagar pelos tecidos (célula vaporiza e perde o contato com o eletrodo), o que resulta lise celular e

menor dano tecidual adjacente. Assim, o corte puro estaria associado a menor incidência de pancreatite, porém a um risco aumentado de sangramento dado seu menor poder de coagulação^{19,24,25,27-30}.

Neste ponto, um conceito importante é o de ciclo de trabalho (do inglês, “duty cycle”), que corresponde a porcentagem de tempo total em que a corrente elétrica é liberada. Na coagulação, as ondas são intermitentes, de modo que o ciclo de trabalho é de apenas 6% a 10%, ou seja, em 90% a 94% do tempo não há liberação de energia para os tecidos. Isso proporciona tempo para o tecido esfriar, de modo que a energia se dissipa e promove maior coagulação. Por outro lado, no corte puro a liberação de energia é realizada de forma contínua, sendo o ciclo de trabalho de 100%. Na ausência de tempo para que o tecido esfrie entre a liberação de ondas de energia, há menor dissipação da mesma pelos tecidos, conferindo maior efeito de corte e menor efeito de coagulação³¹.

Para conciliar os benefícios dos dois tipos de corrente expostos, foram desenvolvidas modalidades de corrente mista: corte pulsado (*endocut*) e *blend*. O modo *endocut* alterna de modo controlado os dois tipos de corrente elétrica (corte e coagulação). A proporção do efeito entre os tipos de corrente é controlável através das diferentes modalidades do modo *endocut* (efeitos 1 a 4): quanto maior o efeito, maior a intensidade ou potência da coagulação. Na Figura 1, o aumento do efeito seria evidenciado no aumento da barra azul (coagulação) no eixo “y” (voltagem ou tensão)^{32,33}. Alguns autores advogam a maior segurança deste método por dois fatores: o primeiro lugar é possibilidade de maior hemostasia em função da corrente de

coagulação entre as ondas de corte, diminuindo o risco de sangramento. O segundo é o controle automático da troca de correntes, o que evitaria o corte descontrolado dos tecidos (denominada papilotomia “em zíper”), fator associado a maior risco de perfuração duodenal^{17,21}. Em função destes dois pontos expostos, o *endocut* é o modo de preferência em muitos serviços de endoscopia.

Figura 1 - Corte pulsado (*Endocut*): Ilustração gráfica

A segunda modalidade de corrente mista é o *blend*, na qual se utiliza uma frequência de onda intermediária entre o corte e a coagulação (*blends*) durante intervalos de milissegundos entre as ondas de corte (tempo para a energia se dissipar em forma de calor pelo tecido, causando o efeito de coagulação) (Figura 2). Como existem os citados intervalos entre as ondas de energia liberadas, o ciclo de trabalho do *blend* é intermediário entre o corte puro e a coagulação, estando entre 12 e 80% (mais frequentemente entre 25 e 50%)³¹. Neste modo também há a possibilidade de controlar a proporção de cada tipo de efeito (como no *endocut*, quanto maior o efeito do

blend, maior o poder de coagulação – Quadro 1)^{19,24,25,27-30}. Para alguns fabricantes, os modos *blend* 1, 2 e 3 apresentam, respectivamente 50%, 37,5% e 25% de ciclo de trabalho, evidenciando o crescente poder de coagulação, uma vez que há maior tempo sem liberação de energia enquanto a mesma se dissipa pelos tecidos^{34,35}.

Adaptado do *Guideline da ASGE "Electrosurgical generators"*³¹

Figura 2 - Ilustração gráfica das modalidades de corrente elétrica

Quadro 1 - Ciclo de trabalho nas diferentes modalidades de corrente elétrica

	Corte puro	Blend 1	Blend 2	Blend 3	Coagulação
Ciclo de trabalho (Duty cycle)	100%	50%	37,5%	25%	6-10%

Outra estratégia descrita para minimizar a incidência de eventos adversos após a papilotomia endoscópica é o emprego de uma corrente com menor poder de coagulação na porção inicial da papilotomia e uma corrente com maior poder de coagulação no final da incisão. O racional desta técnica consiste na menor dissipação de energia térmica pelos tecidos no início da

papilotomia, região mais próxima do óstio do ducto pancreático, o que minimizaria o risco de pancreatite. Além disso, o emprego de corrente com maior poder de coagulação no final da incisão possibilitaria melhor hemostasia, prevenindo sangramentos, uma vez que esta área localiza-se mais próxima da artéria suprapapilar, ramo da retroduodenal^{12,36-38}.

Os modos mais amplamente utilizados para a realização da papilotomia são o *endocut* e o corte puro, no entanto não há evidências concretas sobre qual seria a modalidade mais segura e efetiva. Assim sendo, a escolha da modalidade de corrente elétrica a ser utilizada durante a CPRE permanece como dúvida diária na prática do endoscopista.

Portanto, o presente estudo se propõe a buscar de modo sistemático na literatura os artigos que abordam este tema e avaliá-los criticamente. Com tal análise, pode-se cumprir o intuito auxiliar a decisão do endoscopista de modo a reduzir a incidência de eventos adversos relacionados à CPRE.

2 OBJETIVO

Avaliar o perfil de segurança dos diferentes modos de corrente elétrica (*endocut*, *blend*, corte puro, corte puro seguido de *blend*) empregados na realização da papilotomia endoscópica com base na ocorrência de eventos adversos (sangramento, pancreatite, perfuração e colangite) através de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo de registro

Esta revisão sistemática e metanálise foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A) e realizada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA - Anexo B)³⁹.

O presente estudo foi registrado no sistema PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) com o número CRD42018109713 e pode ser acessado pelo site https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=109713 (Anexo C).

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram selecionadas publicações em qualquer status, formato ou idioma, sem restrição quanto a data de publicação desde que todos os dados necessários para as análises propostas estivessem disponíveis.

- Tipos de Estudo:
 - Ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparam diferentes tipos de corrente elétrica na papilotomia endoscópica.

- Critérios de Inclusão:
 - Estudos com pacientes maiores de 18 anos submetidos a papilotomia endoscópica randomizados para diferentes tipos de corrente elétrica neste procedimento.
- Critérios de Exclusão:
 - Estudos com pacientes com alteração no acesso endoscópico à via biliar como status pós-operatório de gastrectomia com reconstrução em Billroth II ou Y de Roux.
 - Estudos que associem métodos avançados de canulação como pré-corte e infundibulotomia.
 - Estudos que avaliem esfincterotomia endoscópica pancreática.

3.3 Fontes de informação/Bases de dados

A busca por artigos seguiu as recomendações do PRISMA³⁹. Foram incluídos na pesquisa inicial todos os estudos selecionados pela busca nas seguintes bases de dados: *Medical Literature and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Excerpta Medical dataBASE* (EMBASE), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (COCHRANE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]) e literatura cinzenta (literatura não controlada pelos principais meios publicação, como teses de mestrado e doutorado ou capítulos de livros).

O período delimitado para a busca se estendeu desde o início (inserção dos primeiros estudos nas bases de dados) até setembro de 2019.

3.4 Estratégia de busca

Múltiplas estratégias de busca foram elaboradas e testadas pelos pesquisadores associados aos termos que dizem respeito a CPRE ou papilotomia a termos que remetem a alguma das modalidades de corrente elétrica. Após a definição das estratégias mais sensíveis, elegemos as combinações expostas na sequência:

- Medline (Pubmed): ((((((papillotomy OR Sphincterotomy OR Sphincterotomies OR Sphincterotome OR Sphincteroplasty OR Sphincteroplasties) OR ((Retrograde Cholangiopancreatography, Endoscopic OR cholangiopancreatographies, Endoscopic Retrograde OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Retrograde Cholangiopancreatographies, Endoscopic OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP) AND (cut OR electrosurg* OR knife OR blend OR current OR electric* OR Thermocoagulation OR Galvanocautery OR Diathermy OR Fulguration OR vio 200 OR vio 300 OR ERBE OR valley lab OR valleylab OR WEM OR blend OR current OR electrocautery OR cautery OR insulation OR insulated OR coagulation OR endocut OR waves)))))).
- Embase: (papillotomy OR sphincterotomy OR cholangiopancreatography OR ercp) AND (electrosurg* OR knife OR electric* OR thermocoagulation OR galvanocautery OR diathermy OR fulguration OR cut OR 'vio 200' OR 'vio 300' OR erbe OR 'valley lab' OR valleylab OR wem OR blend OR current OR electrocautery OR cautery OR insulation OR insulated OR coagulation OR endocut OR waves).

- *Central Cochrane*: (papillotomy OR sphincterotomy OR cholangiopancreatography OR ercp) AND (electrosurg* OR knife OR electric* OR thermocoagulation OR galvanocautery OR diathermy OR fulguration OR cut OR 'vio 200' OR 'vio 300' OR erbe OR 'valley lab' OR valleylab OR wem OR blend OR current OR electrocautery OR cautery OR insulation OR insulated OR coagulation OR endocut OR waves).
- *Lilacs/Bireme*: (papillotomy OR sphincterotomy OR cholangiopancreatography OR ercp) AND (electrosurg\$ OR knife OR electric\$ OR thermocoagulation OR galvanocautery OR diathermy OR fulguration OR cut OR 'vio 200' OR 'vio 300' OR erbe OR 'valley lab' OR valleylab OR wem OR blend OR current OR electrocautery OR cautery OR insulation OR insulated OR coagulation OR endocut OR waves).

3.5 Processo de coleta de dados

Os dados foram extraídos das bases supracitadas utilizando-se plataforma de Excel por um autor principal e conferida por um segundo autorrevisor.

A avaliação inicial foi realizada avaliando o título e abstract dos artigos. Após esta etapa, houve remoção das duplicatas, avaliação dos textos completos, e foram aplicados os critérios de inclusão e de exclusão por dois autores diferentes e independentes. Em caso de discordância na extração de dados, um terceiro pesquisador foi consultado.

Os estudos selecionados como elegíveis finais foram confirmados e confrontados.

Foram extraídos dados absolutos relacionados aos seguintes desfechos: pancreatite, sangramento, perfuração, colangite e hiperamilasemia.

3.6 Síntese de resultados

Para variáveis dicotômicas a diferença de risco foi determinada pelo cálculo do número de eventos e tamanho amostral de cada grupo, utilizando o teste de Mantel-Haenszel. Consideramos estatisticamente significativo os resultados com intervalo de confiança (IC) de 95% e $p < 0,05$. Os resultados da metanálise foram expressos em forma de *forest plot*.

A heterogeneidade foi avaliada utilizando o teste de Higgins (I^2). Se $I^2 < 50\%$ (baixa heterogeneidade), o efeito fixo foi utilizado. Se $I^2 > 50\%$ (heterogeneidade alta), realizamos a análise de sensibilidade através da confecção de uma *funnel plot* para identificação de eventuais estudos outliers. Se após a exclusão, a amostra se tornou homogênea, os estudos eram permanentemente excluídos (considerados verdadeiros outliers) e o modelo fixo era utilizado. Nos casos em que não houve outlier ou a heterogeneidade se manteve alta após a exclusão dos outliers, o efeito fixo foi substituído pelo efeito randômico para diminuir o impacto da heterogeneidade no resultado final.

Utilizamos o software RevMan 5 (Review Manager versão 5.3.5 - Cochrane Collaboration Copyright© 2014) para a metanálise e cálculo da diferença absoluta de risco.

3.7 Risco de vieses

Os vieses de ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela *Cochrane Risk of Bias Tool* (CRBT - ferramenta da Cochrane para avaliação de vieses) e pela escala de Jadad^{40,41}.

Estas ferramentas auxiliam na aferição objetiva de vieses através da avaliação de cegamento, randomização e informação sobre perdas de seguimento. A CRBT foi aplicada para cada ECR, avaliando o método de randomização e alocação vendada (viés de seleção – selection bias), cegamento dos pesquisadores e pacientes (viés de performance – performance bias), cegamento da avaliação dos resultados ou desfechos (viés de detecção - detection bias), perda de seguimento e dados incompletos quanto ao desfecho (attrition bias), desfechos relevantes, bem definidos e adequadamente avaliado (outcome), características prognósticas (prognostic factors), análise com intenção de tratamento (intention to treat analysis), cálculo amostral (sample size calculation) e relato seletivo (selective reporting). A escala de Jadad avalia os artigos quanto a presença e adequação da randomização, presença e adequação do cegamento e descrição de perdas e exclusões. Cada fator exposto compõe um ponto, com a nota final de um máximo de cinco pontos. Dada a dificuldade de cegamento em procedimentos endoscópicos, consideramos o escore de Jadad adequado maior ou igual a 3, uma vez que dois dos cinco pontos dizem respeito ao cegamento. Tais informações não foram utilizadas como critérios de exclusão.

O nível de qualidade dos estudos elegíveis foi avaliado segundo os padrões determinados pelo Grading of Recommendations, Assessment,

Development and Evaluation (GRADE), utilizando o software GRADEpro de ferramentas de desenvolvimento de diretrizes (McMaster Universidade, 2015; Evidence Prime, Inc., Ontário, Canadá)⁴². A qualidade da evidência foi avaliada por cinco fatores que dizem respeito a limitação dos estudos: risco de vieses, inconsistência, avaliação indireta, imprecisão e viés de publicação. Outras considerações poderiam ser acrescentadas como um sexto fator conforme a peculiaridade de cada estudo. A qualidade final de cada desfecho (nível de certeza) foi graduada em muito baixa, baixa, moderada e alta.

3.8 Heterogeneidade na definição de sangramento

Uma vez que as definições quanto à estratificação do sangramento são heterogêneas entre os estudos foi necessário padronizá-las em todas as comparações entre os modos de corrente elétrica.

Para tal, foram considerados:

- Sangramento leve: sangramento pouco acima do esperado durante a papilotomia, no entanto, autolimitado. Ou seja, nestes casos não há repercussão clínica ou necessidade de qualquer forma de intervenção, seja esta endoscópica, clínica, cirúrgica ou por radiologia intervencionista.
- Sangramento moderado: necessidade de intervenção endoscópica no momento da papilotomia ou manifestação tardia com queda de níveis hematimétricos e melena.
- Sangramento grave: repercussão clínica com necessidade de transfusão sanguínea e/ou procedimentos terapêuticos posteriores.

3.9 Heterogeneidade na definição de pancreatite

A maioria dos estudos^{37,38,43-45} utilizou os critérios de Cotton¹³ para definição (quadro clínico compatível associado a amilase acima de três vezes o valor de referência a partir de 24 horas após o a CPRE) e estratificação de pancreatite (segundo o tempo de internação necessário para o tratamento: leve 2 a 3 dias, moderada 4 a 10 dias e grave como mais de 10 dias ou pancreatite necro-hemorrágica ou necessidade de abordagem percutânea ou cirúrgica ou formação de pseudocisto). Dentre os artigos que não explicitam a definição e estratificação deste evento adverso, a maior parte apresenta-se em forma de resumo, de modo que não há detalhamento da metodologia neste aspecto^{27,36,46,47}.

Assim, julgou-se haver baixa heterogeneidade na avaliação da pancreatite e foram empregados, na metanálise, os dados como expostos nos trabalhos incluídos.

Vale apontar para o fato de apenas um⁴³ dos estudos incluídos ter sido realizado após a padronização dos critérios de Atlanta em 2012¹⁴. Pode-se concluir que a grande maioria dos trabalhos empregou os critérios mais adequados disponíveis no momento de sua realização.

3.10 Definições de perfuração e colangite

Perfuração e colangite são eventos adversos menos frequentemente relacionados à CPRE, cujas definições são, de certo modo, consensuais na literatura. Possivelmente por este motivo, muitos dos autores não as definiram em sua metodologia.

Assim, julgou-se haver baixa heterogeneidade na avaliação de perfuração e colangite e foram empregados, na metanálise, os dados como expostos nos trabalhos incluídos.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Na busca realizada até setembro de 2019, foram identificados 9.812 artigos no Medline, 315 no Central Cochrane, 5.074 no Embase, 53 no LILACS/BVS, totalizando 15.254 artigos de todas as bases de dados. Após a remoção das duplicatas, 12.282 artigos foram avaliados por título e resumo (*abstract*) (Figura 3). Também foi realizada a busca cinzenta, incluindo as referências dos artigos selecionados por título e *abstract*.

Destes artigos, 12 foram eleitos para análise do texto completo. Na análise seguinte, quatro estudos foram excluídos: um por não ser randomizado, e um por ser retrospectivo^{19,26}. Assim, para a análise final, foram selecionados 10 artigos^{27,28,36-38,43-47}. O Quadro 2 expõe os artigos selecionados e a Figura 3 sintetiza seu processo de seleção.

Figura 3 - Síntese do processo de seleção dos estudos

4.2 Artigos selecionados

O Quadro 2 sintetiza os artigos selecionados, evidenciando autor, data da publicação, número de participantes do estudo e comparações entre as diferentes modalidades de corrente elétrica. Foram selecionados 10 ensaios clínicos randomizados (ECRs), envolvendo publicações em forma de texto completo e *abstract*.

Encontramos cinco diferentes comparações entre as modalidades de corrente elétrica:

1. *Endocut vs blend* → Inclusão de dois artigos com um total de 460 pacientes^{27,43}.
2. *Endocut vs corte puro* → Inclusão de três artigos com um total de 437 pacientes^{44,46,47}.
3. *Corte puro vs blend* → Inclusão de quatro artigos com um total de 572 pacientes^{28,36,37,45}.
4. *Corte puro seguido de blend vs blend* → Inclusão de três artigos com um total de 301 pacientes³⁶⁻³⁸.
5. *Corte puro seguido de blend vs corte puro* → Inclusão de dois artigos com um total de 157 pacientes^{36,37}.

Quadro 2 - Síntese dos estudos selecionados

Artigo	Ano	N	Modalidade de corrente elétrica
Tanaka <i>et al.</i> ⁴³	2015	360	<i>Endocut vs blend</i>
Norton <i>et al.</i> ⁴⁴	2005	267	<i>Endocut vs corte puro</i>
Kida <i>et al.</i> ⁴⁶	2004	84	<i>Endocut vs corte puro</i>
Macintosh <i>et al.</i> ⁴⁵	2004	246	<i>Corte puro vs blend</i>
Stefanidis <i>et al.</i> ³⁷	2003	186	<i>Corte puro vs blend vs corte puro seguido de blend</i>
Ellahi <i>et al.</i> ⁴⁷	2001	86	<i>Endocut vs corte puro</i>
Gorelick <i>et al.</i> ³⁸	2001	142	<i>Corte puro vs corte puro seguido de blend</i>
Mahadeva <i>et al.</i> ³⁶	2000	50	<i>Corte puro vs blend vs corte puro seguido de blend</i>
Kohler <i>et al.</i> ²⁷	1998	100	<i>Endocut vs blend</i>
Elta <i>et al.</i> ²⁸	1998	170	<i>Corte puro vs blend</i>

4.3 Análise de vieses

Durante a análise dos vieses dos estudos incluídos, muitos itens foram considerados como “incertos” (*unclear*) em função da inclusão de artigos em forma de *abstract*. Uma vez que a descrição de métodos nesta forma de apresentação é mais sucinta, não foi possível a avaliação completa da metodologia. No entanto, todos os artigos incluídos eram randomizados e apresentavam os dados necessários para a análise de forma explícita.

Um complicador em endoscopia é o cegamento do profissional executante, porém isso dificilmente altera a conduta durante a CPRE em função da modalidade de corrente elétrica escolhida. Assim sendo, apesar deste ponto negativo na maioria dos estudos, acreditamos não haver grande risco de viés associado. Na análise de desfechos duros como os discutidos no presente artigo, o cegamento do profissional que avalia os desfechos agrega menos vieses. Apesar disso, a maioria dos trabalhos, como preconizado metodologicamente, trabalhou com o examinador dos desfechos cego à modalidade de corrente elétrica empregada durante a CPRE.

Conclui-se que, de modo geral, há baixo risco de vieses associados aos estudos incluídos, entretanto cabe a ressalva de alguns dados incertos em função da inclusão de estudos na forma de *abstract*.

O Quadro 3 resume a análise de vieses dos estudos incluídos.

Quadro 3 - Síntese da análise de vieses dos estudos

Artigo	Ano	Escala de Jadad	Cochrane Risk of Bias Tool									
			Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	O	Pf	Itt	Ss	Jsh
Tanaka <i>et al.</i> ⁴³	2015	3	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Norton <i>et al.</i> ⁴⁴	2005	2	-	?	-	-	+	+	+	+	+	-
Kida <i>et al.</i> ⁴⁶	2004	2	?	?	?	?	+	+	+	+	?	-
Macintosh <i>et al.</i> ⁴⁵	2004	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Stefanidis <i>et al.</i> ³⁷	2003	2	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
Ellahi <i>et al.</i> ⁴⁷	2001	2	?	?	?	?	+	+	?	+	?	-
Gorelick <i>et al.</i> ³⁸	2001	3	+	?	-	+	+	+	+	+	?	+
Mahadeva <i>et al.</i> ³⁶	2000	3	?	?	-	+	+	+	-	-	?	+
Kohler <i>et al.</i> ²⁷	1998	2	?	?	?	?	+	+	+	+	?	-
Elta <i>et al.</i> ²⁸	1998	2	-	?	-	+	+	+	+	+	?	-

Legendas	
<i>Rsg: Random sequence generation (selection bias)</i> Randomização	Low risk of bias (Baixo risco de viés)
<i>Acs: Allocation concealment (selection bias)</i> Alocação vendada	Unclear risk of bias (Risco de viés incerto)
<i>Bpp: Blinding participants and personnel (performance bias)</i> Cegamento dos pesquisadores e pacientes	High risk of bias (Alto risco de viés)
<i>Boa: Blinding of outcome assessment (detection bias)</i> Cegamento dos pesquisadores que avaliam o desfecho	
<i>Iod: Incomplete outcome data (attrition bias)</i> Perdas e outros fatores com falta de dados para o desfecho	
<i>O: Outcome</i> Desfecho (aferição adequada, desfecho relevante)	
<i>Pf: Prognostic fator</i> Características prognósticas (homogeneidade dos grupos após a randomização)	
<i>Itt: Intention to treat analysis</i> Análise por intenção de tratamento	
<i>Ss: Sample size</i> Cálculo do tamanho amostral	
<i>Jsh: Jadad scale higher or equal 3</i> Escala de Jadad maior ou igual a 3	

4.4 Tabela síntese

A Tabela 1 sintetiza as características dos estudos selecionados para a análise final e seus respectivos desfechos.

Tabela 1 - Síntese dos estudos selecionados, suas respectivas características e resultados

ESTUDO	ANO	N	GRUPOS	INDICAÇÃO DA CPRE	IDADE (MÉDIA)	SEXO (M/F)	GRUPOS HOMOGÊNEOS	DESFECHOS
Tanaka et al.⁴³ (TEXTO COMPLETO)	2015	360	<i>Endocut</i> (179)	Coledocolitíase e estenose de colédoco (Benigna e maligna)	73 (23-101)	56% / 44%	Sim	Pancreatite: 5 leve; 1 moderada; 0 grave Sangramento: 14 leve; 0 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)
			<i>Blend</i> (181)					Pancreatite: 7 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 18 leve; 0 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)
Norton et al.⁴⁴ (TEXTO COMPLETO)	2005	267	<i>Endocut</i> (134)	Coledocolitíase e estenose de colédoco (Benigna e maligna), DEO, CEP	59 (19-99)	47% / 51%	Sim	Pancreatite: 1 leve; 2 moderada; 0 grave Sangramento: 4 leve; 4 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)
			Corte puro (133)					Pancreatite: 1 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 29 leve; 6 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)

Continua

CONTINUAÇÃO

ESTUDO	Ano	N	Grupos	Indicação da CPRE	Idade (média)	Sexo (M/F)	Grupos homogêneos	Desfechos
Macintosh <i>et al.</i> ⁴⁵ (TEXTO COMPLETO)	2004	246	Corte puro (116)	Coledocolitíase, DEO, pancreatite, colocação de stent	56,4	31% / 69%	Sim	Pancreatite: 5 leve; 2 moderada; 2 grave Sangramento: 54 leve; 6 moderado; 1 grave
			<i>Blend</i> (130)					Pancreatite: 5 leve; 3 moderada; 0 grave Sangramento: 26 leve; 6 moderado; 1 grave
Kida <i>et al.</i> ⁴⁶ (ABSTRACT)	2004	84	<i>Endocut</i> (41)	Coledocolitíase, estenoses malignas, outras	66,2	53% / 47%	Sim	Pancreatite: 4 (total) Sangramento: 12 leve; 1 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)
			Corte puro (43)					Pancreatite: 1 (total) Sangramento: 22 leve; 6 moderado; 0 grave Perfuração: 0 (total)
Stefanidis <i>et al.</i> ³⁷ (TEXTO COMPLETO)	2003	186	Corte puro (62)	Coledocolitíase	64 (40-86)	56% / 44%	Sim	Pancreatite: 2 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 18 leve; 2 moderado; 1 grave
			<i>Blend</i> (62)					Pancreatite: 8 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 6 leve; 0 moderado; 1 grave
			Corte puro seguido de <i>blend</i> (62)					Pancreatite: 8 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 9 leve; 0 moderado; 1 grave

Continua

Continuação

ESTUDO	Ano	N	Grupos	Indicação da CPRE	Idade (média)	Sexo (M/F)	Grupos homogêneos	Desfechos
Ellahi et al.⁴⁷ (ABSTRACT)	2001	86	<i>Endocut</i> (55)	Coledocolitíase, DEO, icterícia obstrutiva e outras	NR	NR	NR	Pancreatite: 1 leve; 3 moderada; 1 grave Sangramento: 1 (total) Colangite: 1 (total) Perfuração: 1 (total)
			Corte puro (31)					Pancreatite: 0 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 0 (total) Colangite: 1 (total) Perfuração: 0 (total)
Gorelick et al.³⁸ (TEXTO COMPLETO)	2001	142	Corte puro (75)	Coledocolitíase, DEO, estenose e fistula biliares	NR	30% / 70%	Sim	Pancreatite: 6 leve; 6 moderada; 2 grave Sangramento: 4 leve; 3 moderado; 1 grave
			Corte puro seguido de <i>blend</i> (67)					Pancreatite: 5 leve; 5 moderada; 1 grave Sangramento: 5 leve; 1 moderado; 0 grave
Mahadeva et al.³⁶ (ABSTRACT)	2000	50	Corte puro (17)	NR (entretanto o autor refere que as indicações eram homogêneas entre os grupos)	70	NR	Sim	Pancreatite: 0 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 0 moderado; 0 grave
			<i>Blend</i> (15)					Pancreatite: 0 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 0 moderado; 1 grave
			Corte puro seguido de <i>blend</i> (18)					Pancreatite: 0 leve; 0 moderada; 1 grave Sangramento: 0 moderado; 0 grave

Continua

								CONCLUSÃO
ESTUDO	Ano	N	Grupos	Indicação da CPRE	Idade (média)	Sexo (M/F)	Grupos homogêneos	Desfechos
Kohler et al.²⁷ (TEXTO COMPLETO)	1998	100	<i>Endocut</i> (50)	Coledocolitíase, Pancreatite crônica, estenose de colédoco, miscelânea	Grupos homogêneos	Grupos homogêneo s	Sim	Pancreatite: 4 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 2 leve; 0 moderado; 0 grave
			<i>Blend</i> (50)					Pancreatite: 1 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 13 leve; 0 moderado; 0 grave
Elta et al.²⁸ (TEXTO COMPLETO)	1998	170	Corte puro (86)	Coledocolitíase, DEO, inserção de stent, miscelânea	53 (19-96)	35% / 65%	Sim	Pancreatite: 3 leve; 0 moderada; 0 grave Sangramento: 0 leve; 0 moderado; 1 grave Colangite: 0 (total)
			<i>Blend</i> (85)					Pancreatite: 7 leve; 2 moderada; 1 grave Sangramento: 0 leve; 0 moderado; 1 grave Colangite: 1 (total)

N = Número de pacientes incluídos; grupos comparados = em parênteses, temos o número de pacientes randomizados para cada grupo; Idade = Média expressa em anos com a variação quando fornecida pelo estudo; DEO = Disfunção do esfíncter de Oddi; CEP = Colangite esclerosante primária; NR = Não relatado; Grupos homogêneos = Autor refere a homogeneidade dos grupos, porém não especifica suas respectivas características

4.5 Comparações

4.5.1 *Endocut vs Blend*

4.5.1.1 Pancreatite

Foram incluídos dois artigos, totalizando 460 pacientes^{27,43}. Não houve diferença na incidência do total de casos de pancreatite (RD 0,01 [-0,03; 0,04], $p = 0,62$, $I^2 = 48\%$) (Gráfico 1). Quanto aos subgrupos, houve apenas um caso de pancreatite moderada, no grupo do *endocut*, e nenhum caso de pancreatite grave. Assim, não se evidenciou diferença estatística entre métodos em nenhum subgrupo de gravidade entre estes tipos de corrente elétrica.

Pela elevada heterogeneidade ($I^2 = 57\%$) no subgrupo da pancreatite leve, foi utilizado o efeito randômico (Gráfico 2). Os Gráficos de 1 a 4 apresentam as *forest plots* da análise de pancreatite na comparação *Endocut x Blend*.

A análise de vieses para pancreatite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência moderado. A perda do nível de evidência se deu em função da imprecisão (poder < 80%) (Figura 4).

Gráfico 1 - *Forest plot*: pancreatite em geral (*endocut vs blend*)

Gráfico 2 - Forest plot: pancreatite leve (endocut vs blend) **Gráfico 3 - Forest plot: pancreatite moderada (endocut vs blend)** **Gráfico 4 - Forest plot: pancreatite grave (endocut vs blend)**

Certainty assessment							N _o of patients		Effect		Certainty
N _o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Endocut	Blend	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Perforation											
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	0/229 (0.0%)	0/231 (0.0%)	not estimable	0 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE
Pancreatitis (total)											
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	10/229 (4.4%)	8/231 (3.5%)	not estimable	10 fewer per 1.000 (from 40 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE
Bleeding (total)											
2	randomised trials	not serious ^a	very serious ^c	not serious	serious ^b	none	16/229 (7.0%)	31/231 (13.4%)	not estimable	110 more per 1.000 (from 80 fewer to 310 more)	⊕○○○ VERY LOW
CI: Confidence interval											
Explanations											
a. Kohler with Jadad scale < 3 and a few unclear bias evaluation points. None of the studies is a double blind (difficult in endoscopy). b. Power < 80% c. I ² > 75%											

Figura 4 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (endocut vs blend)

4.5.1.2 Sangramento

Foram incluídos dois ECRs totalizando 460 pacientes^{27,43}. Individualmente, em ambos os estudos, a incidência de sangramentos leves (sem repercussão clínica, necessidade de intervenção endoscópica ou transfusão sanguínea) foi maior no grupo do *blend*. No entanto, após o agrupamento na metanálise, esta diferença não apresentou significância estatística (RD -0,11 [-0,31; 0,08], $p = 0,27$, $I^2 = 86\%$ - Gráfico 5), denotando ausência de diferença entre os métodos. Foi utilizado o efeito randômico no sangramento total e no subgrupo de sangramento leve em função da alta heterogeneidade ($I^2 = 86\%$ em ambos) (Gráficos 5 e 6, respectivamente).

Não ocorreram casos de sangramentos moderados ou graves em nenhum dos grupos (Gráfico 7 e 8, respectivamente).

A análise de vieses para sangramento utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência muito baixo. A perda do nível de evidência se deu em função da imprecisão (poder < 80%) e da inconsistência ($I^2 > 75\%$) (Figura 4).

Gráfico 5 - *Forest plot*: sangramento em geral (*endocut* vs *blend*)

Gráfico 6 - Forest plot: sangramento leve (endocut vs blend) **Gráfico 7 - Forest plot: sangramento moderado (endocut vs blend)** **Gráfico 8 - Forest plot: sangramento grave (endocut vs blend)**

4.5.1.3 Perfuração

Não houve caso de perfuração em nenhum dos grupos (229 x 231 pacientes)^{27,43}.

A análise de vieses para perfuração utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência moderado. A perda do nível de evidência se deu em função da imprecisão (poder < 80%) (Figura 4).

4.5.2 Endocut vs Corte puro

4.5.2.1 Pancreatite

Foram incluídos 437 pacientes oriundos de 3 ECRs^{44,46,47}. Os 3 estudos individualmente apresentam maior incidência de pancreatite no grupo do *Endocut*. No entanto, a síntese dos resultados não mostrou diferença significativa (RD 0,05 [-0,01; 0,11], $p = 0,12$, $I^2 = 57\%$, Gráfico 9). Em função da alta heterogeneidade e ausência de estudos outlier, utilizamos o efeito randômico.

A análise de vieses para pancreatite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência muito baixo. A perda do nível de evidência se deu em função da imprecisão (poder < 80%), risco elevados de vieses dos trabalhos individualmente pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool* e elevada heterogeneidade ($I^2 = 57\%$) (Figura 5).

Gráfico 9 - Forest plot: pancreatite em geral (endocut vs corte puro)

Dos três artigos anteriores, dois, com um total de 353 pacientes, estratificaram a gravidade da pancreatite permitindo a análise nos subgrupos leve, moderada e grave.

Para pancreatite leve, encontramos ausência de diferença com ausência de diferença estatística entre os grupos (RD 0,01 [-0,01; 0,03], $p =$

0,42, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 10). Acerca da pancreatite moderada, ocorreram quatro eventos no grupo do *endocut* (2,1%) e nenhum no grupo do corte puro (0%). No entanto, esta diferença não apresentou significado estatístico (RD 0,02 [-0,01; 0,04], $p = 0,14$, $I^2 = 48\%$ - Gráfico 10). Quanto à pancreatite grave, houve apenas um evento no grupo do *endocut*, portanto, não houve significado estatístico (RD 0,00 [-0,01; 0,02], $p = 0,65$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 10).

Gráfico 10 - Forest plot: pancreatite leve, moderada e grave (*endocut* vs corte puro)

Certainty assessment						N _o of patients		Effect		Certainty	
N _o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Endocut	Pure	Relative (95% CI)		Absolute (95% CI)
Perforation											
3	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	1/229 (0.4%)	0/208 (0.0%)	not estimable	0 fewer per 1,000 (from 20 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW
Pancreatitis (total)											
3	randomised trials	serious ^a	serious ^c	not serious	serious ^b	none	11/229 (4.8%)	2/208 (1.0%)	not estimable	50 fewer per 1,000 (from 120 fewer to 30 more)	⊕○○○ VERY LOW
Bleeding (total)											
2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	21/174 (12.1%)	63/177 (35.6%)	not estimable	230 more per 1,000 (from 150 more to 310 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Cholangitis											
1	randomised trials	serious ^d	not serious	not serious	serious ^b	none	1/55 (1.8%)	1/31 (3.2%)	not estimable	10 more per 1,000 (from 60 fewer to 90 more)	⊕⊕○○ LOW
Hiperamylasemia											
1	randomised trials	serious ^d	not serious	not serious	serious ^b	none	12/41 (29.3%)	5/43 (11.6%)	not estimable	180 fewer per 1,000 (from 350 fewer to 10 fewer)	⊕⊕○○ LOW
CI: Confidence interval											
Explanations											
a. All studies included with Jadad scale < 3. A few unclear bias evaluation points in Kida and Wasim											
b. Power < 80%											
c. I ² 50-75%											
d. Jadad scale < 3. A few unclear bias evaluation points.											

Figura 5 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (endocut vs corte puro)

4.5.2.2 Sangramento

A análise inicial englobou três estudos com 437 pacientes com menor incidência de sangramentos em geral com o modo *endocut* (RD -0,19 [-0,25; -0,12], $p < 0,00001$, $I^2 = 96\%$ - Gráfico 11)^{44,46,47}. Pela alta heterogeneidade ($I^2 = 96\%$), realizada avaliação em forma de *funnel plot*, sendo o artigo Ellahi *et al.*⁴⁷ excluído por se tratar de um outlier (Gráfico 12), o que possibilitou uma análise com baixa heterogeneidade ($I^2 = 34\%$). Deste modo, foram analisados dois artigos com um total de 351 pacientes. A análise dos sangramentos em geral se manteve favorável ao *endocut* basicamente em função dos sangramentos leves (RD -0,23 [-0,31; -0,15], $p < 0,00001$, $I^2 = 34\%$ - Gráfico 13)^{44,46}.

Dois estudos descreveram a gravidade do sangramento, permitindo a análise de subgrupos^{44,46}. Constatou-se maior incidência de sangramento leve no grupo do corte puro em ambos os estudos, obtendo significado estatístico na metanálise (RD -0,19 [-0,27; -0,12], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$, Gráfico 14). Ausência de diferença quanto a sangramentos moderados (RD -0,05 [-0,15; 0,05], $p = 0,3$, $I^2 = 64\%$ - Gráfico 15) ou graves (RD 0,00 [-0,02; 0,02], $p = 1$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 16). Em função da alta heterogeneidade na análise de sangramentos moderados foi utilizado efeito randômico.

A análise de vieses para sangramento utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência moderado. A perda do nível de evidência se deu pelo risco elevado de vieses dos trabalhos avaliados individualmente de acordo com a escala de Jadad e com a *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 5).

Gráfico 11 - Forest plot: sangramento em geral pré retirada de outlier (endocut vs corte puro)

Gráfico 12 - Funnel plot: sangramento em geral (endocut vs corte puro) **Gráfico 13 - Forest plot: sangramento em geral pós-retirada de outlier (endocut vs corte puro)** **Gráfico 14 - Forest plot: sangramento leve (endocut vs corte puro)** **Gráfico 15 - Forest plot: sangramento moderado (endocut vs corte puro)**

Gráfico 16 - Forest plot: sangramento grave (*endocut* vs corte puro)

5.4.2.3 Hiperamilasemia

Apenas um artigo descreveu este desfecho, com um total de 84 pacientes⁴⁶. Ocorreram mais eventos no grupo do *endocut* (12/41 = 29,3%) em relação ao grupo do corte puro (5/43 = 11,6%). Neste artigo, a diferença atingiu significância estatística (RD 0,18 [0,01; 0,35], p = 0,04).

4.5.2.4 Colangite

Análise de apenas um artigo, com um total de 86 pacientes⁴⁷. Um evento em cada grupo, sem diferença com significado estatístico (RD -0,01 [-0,09; 0,06], p = 0,7).

4.5.2.5 Perfuração

Análise de 437 pacientes oriundos de três artigos^{44,46,47}. Houve apenas um evento, pertencente ao grupo do *endocut* e, portanto, ausência de diferença com significado estatístico (RD 0,00 [-0,01; 0,02], p = 0,7, I² = 0% - Gráfico 17).

Gráfico 17 - Forest plot: perfuração (endocut vs corte puro)

A análise de vieses para hiperamilasemia, colangite e perfuração utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência se deu em função da imprecisão (poder < 80%) e pelo risco elevado de vieses dos trabalhos avaliados individualmente de acordo com a escala de Jadad e com a *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 5).

4.5.3 Corte puro vs Blend

4.5.3.1 Pancreatite

Foram analisados quatro artigos com um total de 572 pacientes^{28,36,37,45}. Houve mais episódios de pancreatite leve e moderada no grupo que utilizou o modo *blend*. No entanto, a síntese de resultados da metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RD -0,03 [-0,07; 0,01], $p = 0,17$, $I^2 = 32\%$ - Gráfico 18). Todos os artigos apresentaram estratificação da gravidade de pancreatite, permitindo a análise de subgrupos. Observou-se uma tendência maior à incidência de pancreatite leve no grupo *blend* (RD -0,03 [-0,07; 0,00], $p = 0,08$, $I^2 = 33\%$ - Gráfico 19), porém sem alcançar diferença estatística. A metanálise também mostrou ausência de diferença entre os grupos para pancreatite moderada (RD -0,01

$[-0,03; 0,01]$, $p = 0,38$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 19) e grave (RD $-0,00 [-0,01; 0,02]$, $p = 0,68$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 19).

A análise de vieses para pancreatite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência se deu pela imprecisão (poder $< 80\%$) e pelo risco elevado de vieses dos trabalhos avaliados individualmente pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 6).

Gráfico 18 - Forest plot: pancreatite em geral (corte puro vs blend)

Gráfico 19 - Forest plot: pancreatite leve, moderada e grave (corte puro vs blend)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pure	Blend	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Cholangitis											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	0/86 (0.0%)	1/84 (1.2%)	não estimável	10 mais por 1.000 (de 20 menos para 40 mais)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Pancreatitis (total)											
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	14/281 (5.0%)	23/291 (7.9%)	não estimável	30 mais por 1.000 (de 10 menos para 70 mais)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Bleeding (total)											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^d	não grave	não grave	não grave ^b	nenhum	82/178 (46.1%)	40/192 (20.8%)	não estimável	260 menos por 1.000 (de 350 menos para 160 menos)	⊕⊕⊕⊕⊕ ALTA
CI: Confidence interval											
Explanations											
a. Jadad scale < 3. Inappropriate randomization method. b. Power < 80 c. Jadad scale < 3 in two studies. Only one (out of four) double blind. A few uncer bias evaluation points in the studies. d. Stefanidis with Jadad scale < 3 and no sample size. Also not a double blind.											

Figura 6 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (Corte puro vs blend)

4.5.3.2 Sangramento

A análise de sangramento em geral antes da retirada do outlier envolveu três estudos com 540 pacientes, e revelou menos eventos adversos com o modo *blend* (RD 0,18 [0,11; 0,24], $p < 0,00001$, $I^2 = 98\%$ - Gráfico 20)^{28,37,45}. Na análise do *funnel plot*, um artigo foi excluído³⁶ por se tratar de um outlier (Gráfico 21), o que possibilitou uma análise com baixa heterogeneidade ($I^2 = 0\%$). Deste modo, foram analisados dois artigos com um total de 370 pacientes e a análise se manteve favorável com significado estatístico à modalidade *blend* (RD 0,26 [0,61; 0,35], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 22)^{37,45}. Esta diferença ocorre em função de sangramentos leves, como pode ser observado na análise subsequente.

Constatou-se maior incidência de sangramentos leves no grupo do corte puro, com significado estatístico (RD 0,24 [0,15; 0,33], $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 23).

Um terceiro estudo³⁶ descreveu apenas sangramentos moderados e graves, permitindo sua inclusão na análise destes subgrupos. Assim, na análise de três artigos com 572 pacientes, não houve diferença quanto a incidência de sangramentos moderados (RD 0,01 [-0,02; 0,04], $p = 0,51$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 23) ou graves (RD -0,00 [-0,02; 0,02], $p = 0,73$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 23).

A análise de vieses para sangramento utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência alto. Os trabalhos utilizados apresentam baixo risco de viés pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool*, além desta análise possuir precisão (poder $> 80\%$) (Figura 6).

Gráfico 20 - Forest plot: sangramento em geral pré retirada de outlier (corte puro vs blend)

Gráfico 21 - Funnel plot: sangramento em geral (corte puro vs blend)

Gráfico 22 - Forest plot: sangramento em geral pós-retirada de outlier (corte puro vs blend)

Gráfico 23 - Forest plot: sangramento leve, moderado e grave (corte puro vs blend)

4.5.3.3 Hiperamilasemia

Dois estudos avaliaram hiperamilasemia, totalizando 156 pacientes^{37,47}. Stefanidis *et al.*³⁷, entretanto, não define hiperamilasemia, apenas descreve os valores médios após 12 e 24 horas do procedimento. No grupo do corte puro, evidenciou-se 150 U/L (12h) e 100 U/L (24h) e, no grupo que utilizou *blend*, 475 U/L (12h) e 150 U/L (24h). Apenas Mahadeva *et al.*³⁶ 2000 apresenta resultados individuais dicotômicos, com incidência similar de hiperamilasemia entre os grupos (corte puro: 1/17 vs *blend* 1/15), porém isto não permite a realização de uma metanálise.

4.5.3.4 Colangite

Apenas um artigo³⁷, com 170 pacientes, avaliou esta complicação. Houve apenas um evento no grupo que utilizou o modo *blend*, assim, não houve significado estatístico ($p = 0,47$).

A análise de vieses para colangite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência se deu pela imprecisão (poder $< 80\%$) e pelo risco elevado de vieses do trabalho de acordo com a escala de Jadad e com a *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 6).

4.5.4 Corte puro seguido de *Blend* vs Corte puro

4.5.4.1 Pancreatite

Foram analisados três artigos com um total de 301 pacientes³⁶⁻³⁸. Nos três estudos individualmente, houve mais episódios de pancreatite no grupo que associou o modo *blend*. No entanto, a síntese de resultados da metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RD 0,06 [-0,02; 0,13], $p = 0,12$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 24).

Todos os artigos apresentaram estratificação da gravidade, possibilitando a análise de subgrupos. Não houve diferença com significado estatístico para pancreatite leve (RD 0,04 [-0,02; 0,10], $p = 0,15$, $I^2 = 23\%$ - Gráfico 25), moderada (RD 0,00 [-0,04; 0,05], $p = 0,91$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 25) ou grave (RD 0,01 [-0,02; 0,04], $p = 0,45$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 25).

A análise de vieses para pancreatite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência

se deu pela imprecisão (poder < 80%) e pelo risco elevado de vieses dos trabalhos individualmente pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 7).

Gráfico 24 - Forest plot: pancreatite em geral (corte puro seguido de blend vs borte puro)

Gráfico 25 - Forest plot: pancreatite leve, moderada e grave (corte puro seguido de blend vs corte puro)

Test for subgroup differences: Chi² = 1.18, df = 2 (P = 0.55), I² = 0%

Certainty assessment						N: de pacientes		Efeito		Certainty	
N: dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pure + Blend	Pure	Relativo (95% CI)		Absoluto (95% CI)
Pancreatitis (total)											⊕⊕○○ BAIXA
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	23/155 (14.8%)	13/146 (8.9%)	não estimável	60 menos por 1.000 (de 130 menos para 20 mais)	
Bleeding (total)											⊕⊕○○ BAIXA
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhum	16/137 (11.7%)	29/129 (22.5%)	não estimável	100 mais por 1.000 (de 40 menos para 240 mais)	
CI: Confidence interval											
Explanations											
a. Stefanidis with Jadad scale < 3 and no sample size. A few unclear bias evaluation points in the articles. None of the articles is a double blind (difficult in endoscopy). b. Power < 80 c. I2 50 - 75%											

Figura 7 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (corte puro seguido de *blend* vs corte puro)

4.5.4.2 Sangramento

Foram analisados dois estudos com um total de 266 pacientes^{37,38}. Houve maior incidência de sangramentos em geral, em ambos os artigos individualmente, no grupo que utilizou apenas modo de corte puro. No entanto a síntese de resultados da metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos (RD -0,10 [-0,24; 0,04], $p = 0.18$, $I^2 = 61\%$ - Gráfico 26). Em função da alta heterogeneidade, utilizamos o efeito randômico.

Não houve diferença com significado estatístico no subgrupo de sangramentos leves (RD -0,06 [-0,23; 0,11], $p = 0,49$, $I^2 = 77\%$ - Gráfico 27). Nesta análise, em função da alta heterogeneidade, utilizamos o efeito randômico.

Um terceiro estudo³⁶ descreveu apenas sangramentos moderados e graves, permitindo sua inclusão na análise destes subgrupos. Assim, na análise de três artigos com 301 pacientes, não houve diferença quanto a

incidência de sangramentos moderados (RD -0,03 [-0,06; 0,01], $p = 0,13$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 28) ou graves (RD -0,01 [-0,04; 0,02], $p = 0,64$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 29).

A análise de vieses para sangramento utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência se deu pela imprecisão (poder < 80%) e pelo risco elevado de vieses dos trabalhos avaliados individualmente pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 7).

Gráfico 26 - Forest plot: sangramento em geral (corte puro seguido de blend vs corte puro)

Gráfico 27 - Forest plot: sangramento leve (corte puro seguido de blend vs corte puro)

Gráfico 28 - Forest plot: sangramento moderado (corte puro seguido de blend vs corte puro)

Gráfico 29 - Forest plot: sangramento grave (corte puro seguido de blend vs corte puro)

4.5.4.3 Hiperamilasemia

Dois estudos avaliaram hiperamilasemia, totalizando 159 pacientes^{36,37}. Stefanidis *et al.*³⁷, entretanto, não define hiperamilasemia, apenas descreve os valores médios após 12 e 24 horas do procedimento. No grupo do corte puro, evidenciou-se 150 U/L (12h) e 10 U/L (24h) e, no grupo que associou o modo *blend*, 600 U/L (12h) e 150 U/L (24h). Apenas Mahadeva *et al.*³⁶ apresenta resultados individuais dicotômicos, com incidência similar de hiperamilasemia entre os grupos (corte puro: 1/17 vs puro + *blend* 0/18), porém isto não permite a realização de uma metanálise.

4.5.5 Corte puro seguido de *blend* vs *blend*

4.5.5.1 Pancreatite

Foram analisados dois artigos totalizando 157 pacientes^{36,37}. Não houve diferença com significado estatístico na incidência de pancreatite em geral (RD -0,01 [-0,11; 0,09], $p = 0,82$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 30), nem nos subgrupos de pancreatite leve (RD 0,00 [-0,10; 0,10], $p = 1,0$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 31), moderada (RD -0,01 [-0,04; 0,04], $p = 1,0$, $I^2 = 0\%$) e grave (RD -0,01 [-0,05; 0,03], $p = 0,58$, $I^2 = 0\%$).

A análise de vieses para pancreatite utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência baixo. A perda do nível de evidência se deu pela imprecisão (poder < 80%) e pelo risco elevado de vieses dos trabalhos avaliados individualmente pela escala de Jadad e pela *Cochrane Risk of Bias Tool* (Figura 8).

Gráfico 30 - Forest plot: pancreatite em geral (corte puro seguido de *blend* vs *blend*)

Gráfico 31 - Forest plot: pancreatite leve (corte puro seguido de *blend* vs *blend*)

Certainty assessment						Nº de pacientes		Efeito		Certainty	
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Blend	Pure + Blend	Relativo (95% CI)		Absoluto (95% CI)
Pancreatitis (total)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	8/77 (10.4%)	9/80 (11.3%)	não estimável	10 mais por 1.000 (de 90 menos para 110 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
Bleeding (total)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	7/62 (11.3%)	10/62 (16.1%)	não estimável	50 mais por 1.000 (de 50 mais para 50 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA
CI: Confidence interval											
Explanations											
a. Stefanidis with Jadad scale < 3 and no sample size. A few unclear bias evaluation points in Sanjiv. None of the studies is a double blind. b. Power < 80 c. Jadad scale < 3, not a double blind and no sample size.											

Figura 8 - Qualidade dos estudos pelo GRADE (corte puro seguido de *blend* vs *blend*)

4.5.5.2 Sangramento

Análise de dois estudos com um total de 157 pacientes^{36,37}. O estudo Mahadeva *et al.*³⁶, faz menção apenas a sangramentos moderados e graves, então não foi utilizado na análise de sangramentos leves. Não houve diferença com significado estatístico na incidência de sangramento nos subgrupos leve (RD -0,05 [-0,16; 0,07], $p = 0,41$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 32), moderado (RD 0,00 [-0,04; 0,04], $p = 1,0$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 32) e grave (RD 0,01 [-0,04; 0,06], $p = 0,58$, $I^2 = 0\%$ - Gráfico 32).

A análise de vieses para sangramento utilizando a ferramenta GRADEpro, revelou nível de evidência moderado. A perda do nível de evidência se deu pela imprecisão (poder < 80%) (Figura 8).

Gráfico 32 - Forest plot: sangramento leve, moderado e grave (corte puro seguido de *blend* vs *blend*)

4.5.5.3 Hiperamilasemia

Dois estudos avaliaram hiperamilasemia, totalizando 157 pacientes^{36,37}. Stefanidis *et al.*³⁷, entretanto, não definem hiperamilasemia, apenas descrevem os valores médios após 12 e 24 horas do procedimento. No grupo do *blend*, evidenciou-se média de amilase de 475 U/L (12h) e 150 U/L (24h) e, no grupo que associou o modo de corte puro ao *blend*, 600 U/L (12h) e 150 U/L (24h). Apenas Mahadeva *et al.*³⁶ apresentam resultados individuais dicotômicos, com incidência similar de hiperamilasemia entre os grupos (corte puro seguido de *blend*: 0/18 vs *blend* 1/15), porém isto não permite a realização de uma metanálise.

5 DISCUSSÃO

5.1 Relevância deste estudo

Uma série de artigos aponta para o efeito do tipo de corrente elétrica sobre o tecido adjacente e a incidência de eventos adversos, o que torna imprescindível um aprofundamento no conhecimento sobre o assunto^{19,24,25,27-30}. Com este fim, o presente estudo foi baseado em uma busca ampla através de uma revisão sistemática da literatura, envolvendo MEDLINE, Embase, Central Cochrane, Bireme/LILACS e busca cinzenta até setembro de 2019, incluindo dados de 10 ensaios clínicos randomizados (1.691 pacientes), com um total de cinco comparações entre estratégias relacionadas ao tipo de corrente elétrica utilizada na papilotomia endoscópica. Para a análise final, trabalhou-se com o melhor nível de evidência possível (apenas ECRs), que pode fornecer dados relevantes com resultados de aplicação clínica diária para o melhor manejo dos pacientes submetidos a CPRE.

A segurança da CPRE é um ponto de grande relevância. Portanto, além do sucesso do procedimento (terapêutico e/ou diagnóstico), talvez a principal preocupação do endoscopista seja empregar medidas para evitar os eventos adversos relacionados ao procedimento em geral, principalmente, ao acesso à via biliar que envolve as tentativas de canulação e a papilotomia.

5.2 Sobre os estudos de mesmo gênero prévios

A revisão sistemática e metanálise anterior sobre o assunto foi realizada com dados de apenas quatro artigos pesquisados exclusivamente no banco de dados MEDLINE até 2005 (804 pacientes)¹⁸. Outra limitação importante desta revisão de 2007, foi a utilização no mesmo grupo da corrente “mista”, com estudos que utilizaram tanto o modo *endocut* (um artigo) quanto *blend* (três artigos). Uma vez conhecidas as diferenças no modo de ação destas duas modalidades, julgamos a inclusão de ambas no mesmo grupo ser inapropriado. Portanto, em nosso estudo, todas as análises envolvendo os modos de corte *endocut* e *blend* estão separadas.

Uma revisão sistemática e metanálise mais recente foi publicada em agosto de 2019 por Li *et al.*⁴⁸. Este estudo foi baseado em uma estratégia de busca mais limitada, realizada apenas no Medline e na *Cochrane Library*, com restrição de data a partir de 1998. Tal estudo é focado em apenas duas modalidades de corrente elétrica (*endocut* e *blend*), o que restringe suas conclusões a respeito de outras comparações relevantes na prática clínica. A limitação mais importante, entretanto, consiste na inclusão de um ensaio clínico não randomizado por Akiho *et al.*²⁶, na mesma análise que ECRs. Em nossa estratégia de busca, o estudo de Akiho *et al.*²⁶ 2006 foi encontrado, porém excluído após a avaliação de texto completo dado o viés importante gerado na comparação de ECRs com não randomizados.

5.3 Complicações

5.3.1 Pancreatite

Entre as complicações, a mais temida (por sua gravidade e frequência) é a pancreatite aguda pós-CPRE (*Post ERCP pancreatitis* - PEP), cuja incidência é variável na literatura, com estudos apontando entre 0% e 40%, (maioria em torno de 2% a 7%) e mortalidade de cerca de 0,11%^{5-8,15,16,20,49-52}. A corrente elétrica empregada na papilotomia causa lesão térmica do tecido adjacente (mais intensa nas modalidades mistas: *endocut* e *blend*), o que resulta em edema local, podendo obstruir o ducto pancreático e provocar ativação da cascata enzimática intra pancreática. Este é um elemento importante na fisiopatologia da PEP, porém vale lembrar que trata-se de um processo multifatorial, envolvendo fatores mecânicos, hidrostáticos, microbiológicos, enzimáticos, alérgicos, entre outros^{13,16,53,54}.

Entre as comparações presentes na literatura com os diferentes tipos de corrente elétrica, uma análise de grande relevância clínica é entre os modos *endocut* e corte puro, pois trata-se dos dois métodos mais utilizados durante a papilotomia. Nesta comparação, os três artigos analisados apresentaram, individualmente, maior incidência de pancreatite no grupo que utilizou o *endocut* assim como na metanálise (pancreatite total: 5,2 vs 0,9%, $p = 0,01$). Entretanto, na ausência de estudos *outliers*, a alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 57\%$) requereu a utilização do efeito randômico que, por aumentar a medida sumária, tornou essa diferença não significativa ($p = 0,12$). Nesta análise, Norton *et al.*⁴⁴ apresentaram taxas de pancreatite abaixo da média da literatura (apenas 1,6% vs 2% a 7%)

possivelmente por trabalhar com poucos casos de alto risco de PEP, como pacientes jovens ou diagnosticados com disfunção do esfíncter de Oddi^{5-8,15,16,44,51,52}. Estes números, por sua diferença em relação aos demais incluídos nesta comparação (*endocut* vs corte puro) e em relação a literatura, influenciaram nos resultados. Pelas características dos artigos, há alto risco de vieses nesta análise (GRADE: certeza muito baixa). Com base nestes dados, é possível que novos estudos venham a mostrar uma diferença significativa estatisticamente na incidência de pancreatite entre estas modalidades de corrente.

O modo de corte puro não apresentou diferença com significado estatístico na incidência de pancreatite quando comparado ao *blend* (14/281 = 5% vs 23/291 = 7,9%; $p = 0,17$). Vale destacar a peculiaridade do estudo de Elta *et al.*²⁸, que foi interrompido precocemente pela maior incidência de pancreatite ($p < 0,05$) no grupo que utilizou o modo de corte *blend* com efeito 3 (10/84 = 11,9%) em relação ao grupo que utilizou o modo de corte puro (3/86 = 3,5%). Neste estudo, não houve diferença na incidência de sangramento com significado clínico entre os grupos. A utilização de diferentes proporções de coagulação e corte no modo *blend* não reportada pelos demais autores pode apresentar influência nestes resultados.

Uma estratégia descrita para evitar as principais complicações (pancreatite e sangramento) é utilizar o modo de corte puro no início da papilotomia, seguido de uma corrente mista (*blend* ou *endocut*) na porção final da incisão. O racional desta técnica está no fato da parte inicial da papilotomia ser mais próxima ao óstio pancreático, onde a lesão térmica do

tecido e edema associam-se a maior risco para pancreatite. Por outro lado, a região final da incisão apresenta maior risco de sangramento pela proximidade com vasos importantes (artéria suprapapilar, ramo da retroduodenal), o que justificaria o emprego de uma corrente com maior poder de coagulação³⁶⁻³⁸. Entretanto, na avaliação dos estudos que associaram o modo *blend* no final da papilotomia ao corte puro, não houve diferença com significado estatístico na incidência de pancreatite em comparação com o corte puro ao longo de toda incisão (total: 23/155 = 14,8% vs 13/146 = 8,9%; $p = 0,12$).

Em relação à amilaseemia após o procedimento, Stefanidis *et al.*³⁷ encontraram maiores médias de amilase após 12h e 24h no grupo que utilizou o modo *blend* em associação com o corte puro, o que corrobora com o efeito destes tipos de corrente elétrica sobre os tecidos adjacentes conforme exposto previamente. Vale ressaltar que hiperamilaseemia é algo comum após a CPRE, porém, conforme o consenso de Atlanta de 2012¹⁴, este achado isolado não é considerado uma complicação propriamente dita, pois não configura pancreatite aguda na ausência de sintomas compatíveis. Para tal diagnóstico, como exposto previamente, deve haver quadro clínico compatível e, na dúvida com estes dois critérios, um terceiro (exame de imagem, em geral, tomografia computadorizada) deve ser utilizado¹⁴.

5.3.2 Monopolar vs Bipolar

O tipo de circuito habitualmente utilizado é o monopolar, em que a corrente é liberada pelo papilótomo, passa pelo paciente até a placa, por onde ela retorna ao gerador de modo a fechar o circuito. No circuito bipolar, a corrente atravessa apenas alguns milímetros de tecido entre os dois eletrodos, fechando o circuito (não há disseminação sistêmica da corrente, nem é necessária a placa para o retorno da corrente ao gerador)^{24,55}. Como no bisturi bipolar a corrente elétrica atravessa uma pequena quantidade de tecido, menores voltagens são necessárias.

Neste tema, Siegel *et al.*⁵⁶, randomizaram 100 pacientes entre as modalidades monopolar e bipolar (50 pacientes em cada braço). Este estudo revelou menor incidência de pancreatite com o uso do bisturi bipolar ($p < 0,05$). Não foram avaliados outros desfechos.

No entanto, trata-se de um artigo disponível apenas na forma de *abstract*, com substancial risco de vieses e que emprega uma modalidade não utilizada habitualmente na papilotomia, fato evidenciado pela ausência de estudos mais recentes sobre o tema. Estudos da década de 90 apontam para pontos negativos do bisturi bipolar como dificuldade de manipulação e baixa durabilidade, fatores que podem ter influenciado para a redução do seu uso nos anos subsequentes⁵⁷.

Em se tratando de uma revisão sistemática da literatura, o presente estudo traz o trabalho de Siegel *et al.*⁵⁶ apenas em forma de discussão, uma vez que é um estudo sobre modos de corrente elétrica empregada na papilotomia que foi encontrado na estratégia de busca utilizada. Porém, por

se tratar de apenas um estudo isolado avaliando corrente bipolar, pelo risco elevado de vieses e pela limitação da aplicabilidade clínica dos resultados, estes dados não foram meta-analisados.

5.3.3 Sangramento

Outra importante complicação é o sangramento, com incidência de até 30% dos casos. Estes valores mais elevados estão presentes em estudos que consideram sangramento evidente durante o procedimento, mesmo que não haja repercussão clínica. Quando são considerados apenas sangramento clinicamente significantes essa incidência é substancialmente menor: 1%-2% dos casos^{6-8,16,58,59}. Os critérios de Cotton¹³ são os mais amplamente difundidos na definição e estratificação do sangramento relacionado à papilotomia endoscópica. Segundo tais critérios, apenas casos em que há repercussão clínica podem considerados como sangramento leve, o que inclui queda do nível de hemoglobina até 3 g/dL e ausência de necessidade de transfusão sanguínea¹³. Entretanto, o sangramento aumentado durante o procedimento é valorizado, mesmo que não haja repercussão clínica ou necessidade de intervenção endoscópica pois é considerado um fator de risco para sangramentos relevantes após a CPRE^{6,16}.

Na comparação dos modos *endocut* e *blend*, não houve diferença com significado estatístico na incidência de sangramentos ($p = 0,27$).

A modalidade de corte puro apresentou mais sangramentos quando comparada com os modos *endocut* e *blend*, no entanto, esta diferença só é significativa nos casos de sangramentos autolimitados, considerados leves

($p < 0,05$), cuja definição envolve sangramento aumentado durante o procedimento, no entanto, sem repercussão clínica, necessidade de transfusão sanguínea ou de intervenção endoscópica. Ou seja, o modo de corte puro não está associado a maior incidência de sangramentos clinicamente relevantes. A comparação dos sangramentos entre os modos puro vs *endocut* e *blend* apresenta baixo risco de vieses (GRADE: certeza moderada e alta, respectivamente), o que reforça o baixo risco de sangramentos moderados e graves com o corte puro quando comparado aos demais.

A associação do corte puro seguido de *blend* não mostrou vantagem significativa estatisticamente quando comparada com as correntes pura e *blend* isolados ao longo de toda a papilotomia ($p = 0,18$ e $0,82$, respectivamente).

Estes dados nos apontam para a hipótese de que sangramentos clinicamente relevantes (considerados moderados ou graves no presente estudo) podem estar relacionados a variação anatômica da vascularização da papila duodenal^{6,12}. A incidência de sangramentos importantes semelhante à frequência da artéria retroduodenal na região papilar (cerca de 4% da população) fala a favor desta hipótese. Os sangramentos autolimitados (leves) aumentados com o corte puro, seriam explicados pelo menor efeito de coagulação desta modalidade de corrente sobre o tecido adjacente. Por outro lado, em incisões que acometem a artéria em sua variação anatômica, os modos *blend* e *endocut* não seriam suficientes para prevenir sangramentos significativos clinicamente^{6,12}.

No presente estudo, considerou-se como sangramento moderado casos que exigiram intervenção endoscópica apenas no mesmo momento da papilotomia (sem necessidade de medidas adicionais). Deve-se considerar que, atualmente, há disponibilidade de uma gama considerável de opções eficazes para o tratamento endoscópico destes sangramentos, como hemoclipes, injeção de solução de adrenalina, métodos térmicos, pó hemostático, entre outros. Isso diminui de modo significativo sua morbimortalidade, reduzindo o impacto desta complicação no manejo do paciente^{6,17,58,60-62}.

5.3.4 Perfuração e Colangite

Apenas as análises entre *endocut* e os modos de corte puro e *blend* avaliaram perfuração como evento adverso. Houve apenas um caso (no qual o modo *endocut* foi utilizado) em 897 pacientes.

A colangite foi avaliada somente nas comparações do corte puro com *endocut* e *blend*, com um caso em cada uma das três modalidades de corrente citadas (total de 256 pacientes).

Uma vez que perfuração e colangite foram eventos adversos extremamente raros e não apresentaram diferença com significado estatístico entre as modalidades de corrente elétrica, parece pouco provável que haja relação destes eventos adversos com o tipo de corrente.

5.4 Limitações

Entre as limitações deste estudo, deve-se destacar a falta de uniformidade nas definições de sangramento. Para conciliar as diferenças na estratificação deste evento adverso, uma definição padrão de fácil entendimento e aplicação clínica foi utilizada. Isto, de certo modo, trouxe maior homogeneidade para as análises da incidência de sangramento apresentadas no presente estudo.

No caso de pancreatite, nem todos os artigos especificam os critérios empregados para definir este evento adverso e sua estratificação o que pode gerar heterogeneidade. Porém, dentre os que o fazem, a maioria utiliza os critérios de Cotton o que ameniza o viés causado pela heterogeneidade^{13,14}.

Outra limitação é a diferença nos critérios de inclusão entre os artigos, sendo que a maioria utiliza apenas indicação por coledocolitíase e estenose biliar, enquanto alguns excluem, por exemplo, disfunção do esfíncter de Oddi ou presença icterícia obstrutiva por doenças malignas. Entretanto, todos artigos individualmente apresentam grupos homogêneos entre si uma vez que sua alocação é randômica. Tal distribuição randômica minimiza substancialmente a influência do viés citado.

Além disso, nem todos estudos deixam as configurações da unidade eletrocirúrgica explícitas. Dentre os que o fazem, são utilizados os efeitos 2 e 3 em ambos modos de corrente mista (*endocut* e *blend*). Sabe-se, como exposto previamente, que ação da energia térmica sobre o tecido é distinta entre os diferentes efeitos dos modos *Blend* e *Endocut*, o que poderia

influenciar na incidência de eventos adversos. Logo, este é outro possível ponto de viés do presente estudo.

Outro ponto a ser destacado é a pequena quantidade de estudos recentes, sendo o mais atual de 2015⁴³ e os demais anteriores a 2006. Apesar de tratar-se de um tema atual e relevante como exposto previamente, esta é uma limitação encontrada na literatura por meio da nossa revisão sistemática.

Existe, também, o viés gerado pelo fato dos autores utilizarem unidades eletrocirúrgicas diferentes entre si, segundo a disponibilidade em cada serviço.

Evidentemente tanto a pequena quantidade de estudos recentes quanto o uso de diferentes unidades eletrocirúrgicas entre os trabalhos podem introduzir vieses à metanálise. Entretanto, uma vez que em todos os trabalhos há grupos homogêneos por meio da randomização, de certo modo, isola-se a modalidade da corrente elétrica, o que possibilita a formulação de afirmações neste quesito.

Entre os estudos incluídos, cinco^{27,43,44,46,47} empregam o modo *endocut* e, dentre eles, apenas três^{27,43,44} citam especificamente a unidade eletrocirúrgica utilizada que é o ICC 200 (fabricante ERBE). Atualmente existem dispositivos mais modernos e sofisticados, que trazem significativa vantagem em relação a este modelo. Este detalhe pode limitar a aplicabilidade dos resultados obtidos para aparelhos novos com configurações mais complexas. Todavia, além desta unidade eletrocirúrgica ainda ser utilizada em muitos locais, comparar o corte pulsado (ou *endocut*)

com outras modalidade nos traz informações úteis pois, apesar dos aparelhos mais modernos possibilitarem configurações mais detalhadas, elas se baseiam no mesmo princípio que é alternar de modo programado e controlado as correntes de corte puro e coagulação.

Por fim, existem variáveis de aferição mais difícil que muitas vezes não são reportadas e podem influenciar nos eventos adversos analisados, como dificuldades de canulação, muitas vezes com múltiplas tentativas, o que pode levar a edema de papila e predispor PEP^{21,63}. Erros técnicos possuem influência direta na ocorrência de complicações. O excesso de tensão no papilótomo aumenta o risco de uma papilotomia descontrolada ("zíper"), podendo complicar em forma de perfuração ou sangramento^{19,21,27,37,62,63}. Por outro lado, falta de tensão aumenta o contato da corrente elétrica com a papila, de modo que a agrava a lesão térmica sobre os tecidos adjacentes, aumentando o risco de pancreatite^{21,27,63}. A pressão na injeção de contraste pode predispor complicações infecciosas e pancreatite^{21,63}. Coagulopatia desconhecida no momento do procedimento, experiência variável do endoscopista também são fatores que podem influenciar na incidência de eventos adversos e nem sempre estão descritos. Medidas para prevenção de pancreatite como hidratação com ringer lactato, uso de indometacina via retal e tentativas de cateterização da via biliar com fio guia também são variáveis nem sempre devidamente descritas nos estudos. Entretanto, ao serem incluídos apenas ECRs com grupos homogêneos, as variáveis de influência citadas possuem distribuição randômica, o que anula sua influência na direção dos desfechos.

5.5 Considerações finais

A partir dos dados expostos, observa-se que, com base na literatura atual, não há modalidade de corrente elétrica ideal para prevenir todas os eventos adversos. Novos estudos na literatura certamente nos ajudarão e tomar decisões mais seguras neste quesito. Deste modo, o mais importante é conhecer o mecanismo de ação dos modos de corrente elétrica e identificar, em cada paciente, fatores preditores de cada evento adverso, tomando medidas para evitar tais complicações^{6,17,19,58,60}.

Em resumo, o presente estudo, apesar de suas limitações, é o único da literatura que avaliou de modo amplo, crítico e sistemático, o melhor nível de evidência existente sobre o tema. Vale a ressalva de que o nível de evidência, apesar de abordar apenas ensaios clínicos randomizados, é limitado em função das dificuldades encontradas nos estudos disponíveis sobre o tema.

Dadas estas constatações, compreende-se que os resultados expostos possuem aplicação clínica diária e oferecem dados essenciais para o maior segurança dos pacientes submetidos a CPRE.

6 CONCLUSÃO

O corte puro está associado a maior risco de sangramento autolimitado (leve), em relação às correntes mistas *endocut* e *blend* durante a papilotomia endoscópica. Não há diferença na incidência de sangramento com significado clínico nestas comparações. Entretanto, o modo de corte puro também não se mostrou superior em relação as demais na prevenção de pancreatite aguda pós-CPRE.

Não há diferença na incidência de colangite e perfuração entre as modalidades de corrente elétrica analisadas.

Não há diferença na incidência de eventos adversos entre as comparações: *endocut vs blend*, corte puro seguido de *blend* vs corte puro, corte puro seguido de *blend vs blend*.

Apesar do presente estudo abordar apenas ensaios clínicos randomizados, há uma importante limitação na literatura no tocante ao modo de corrente elétrica empregado na papilotomia endoscópica. Assim sendo, não há evidência suficiente na literatura para recomendar um método sobre os demais. Conclui-se não haver modalidade de corrente elétrica ideal para prevenir todas as complicações, entretanto, é essencial compreender seus respectivos mecanismos de ação e os fatores de risco de cada paciente para que o endoscopista tome a melhor decisão na prática clínica.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação pelo Comitê de Ética

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 20/03/2019, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 063/19 intitulado: **Complicações associadas a diferentes tipos de corrente elétrica na papilotomia endoscópica: Revisão sistemática e meta-análise** Apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Prof.Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisador (a) Executante: Dr Mateus Pereira Fumari

CEP-FMUSP, 20 de Março de 2019.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Checklist do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

PRISMA 2009 Checklist (40)

Section/topic	#	Checklist item
TITLE		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
ABSTRACT		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
INTRODUCTION		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
METHODS		
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.
RESULTS		
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
RESULTS		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

Anexo C - Cadastro no PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Complications of different kinds of current after papillotomy: a systematic review and meta analysis

Mateus Pereira Funari, Wanderley Marques Bernardo, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Citation

Mateus Pereira Funari, Wanderley Marques Bernardo, Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura. Complications of different kinds of current after papillotomy: a systematic review and meta analysis. PROSPERO 2018 CRD42018109713 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018109713

Review question

What type of electric current is safer for patients undergoing papillotomy?

Searches

A literature search was performed using MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, LILACS, BVS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and CINAHL databases with no restriction regarding idiom or year of publication.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=\(\(\(papillotomy+OR+Sphincterotomy+OR+Sphincterotomies+OR+Sphincterotomy+OR+Sphincteroplasty+OR+Sphincteroplasties\)+OR+\(\(Retrograde+Cholangiopancreatography%2C+Endoscopic+OR+Cholangiopancreatographies%2C+Endoscopic+Retrograde+OR+Endoscopic+Retrograde+Cholangiopancreatographies+OR+Retrograde+Cholangiopancreatographies%2C+Endoscopic+OR+Endoscopic+Retrograde+Cholangiopancreatography+OR+ERCP\)+AND+\(cut+OR+electrosurg*+OR+kni fe+OR+blend+OR+current+OR+electric*+OR+Thermocoagulation+OR+Galvanocautery+OR+Diathermy+OR +Fulguration+OR+vio+200+OR+vio+300+OR+ERBE+OR+valley+lab+OR+valleylab+OR+WEM+OR+blend+ OR+current+OR+electrocautery+OR+cautery+OR+insulation+OR+insulated+OR+coagulation+OR+endocut +OR+waves\)\)\)\)\)\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/?term=(((papillotomy+OR+Sphincterotomy+OR+Sphincterotomies+OR+Sphincterotomy+OR+Sphincteroplasty+OR+Sphincteroplasties)+OR+((Retrograde+Cholangiopancreatography%2C+Endoscopic+OR+Cholangiopancreatographies%2C+Endoscopic+Retrograde+OR+Endoscopic+Retrograde+Cholangiopancreatographies+OR+Retrograde+Cholangiopancreatographies%2C+Endoscopic+OR+Endoscopic+Retrograde+Cholangiopancreatography+OR+ERCP)+AND+(cut+OR+electrosurg*+OR+kni fe+OR+blend+OR+current+OR+electric*+OR+Thermocoagulation+OR+Galvanocautery+OR+Diathermy+OR +Fulguration+OR+vio+200+OR+vio+300+OR+ERBE+OR+valley+lab+OR+valleylab+OR+WEM+OR+blend+ OR+current+OR+electrocautery+OR+cautery+OR+insulation+OR+insulated+OR+coagulation+OR+endocut +OR+waves)))))))
 (((((papillotomy OR Sphincterotomy OR Sphincterotomies OR Sphincterotomy OR Sphincteroplasty OR Sphincteroplasties) OR ((Retrograde Cholangiopancreatography, Endoscopic OR Cholangiopancreatographies, Endoscopic Retrograde OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatographies OR Retrograde Cholangiopancreatographies, Endoscopic OR Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography OR ERCP) AND (cut OR electrosurg* OR knife OR blend OR current OR electric* OR Thermocoagulation OR Galvanocautery OR Diathermy OR Fulguration OR vio 200 OR vio 300 OR ERBE OR valley lab OR valleylab OR WEM OR blend OR current OR electrocautery OR cautery OR insulation OR insulated OR coagulation OR endocut OR waves))))))

Types of study to be included

Randomized clinical trials

Condition or domain being studied

Papillotomy is a minimally invasive procedure widely used in endoscopic access to the biliary tract. However, it has important complications such as pancreatitis, bleeding, perforation and cholangitis. It is believed that the type of electric current used in the incision of the papilla can influence these outcomes. For this evaluation, this systematic review and meta-analysis were elaborated.

Participants/population

1. Patients older than 16 years old
2. Subjected to endoscopic papillotomy (ERCP)

Intervention(s), exposure(s)

Endoscopic papillotomy (ERCP)

Comparator(s)/control

Endocut VS Blend

Endocut VS Pure

Pure VS Blend

Pure followed by blend VS Pure

Pure followed by blend VS Blend

Monopolar VS Bipolar

Context

Patients subjected to endoscopic papillotomy

Main outcome(s)

Pancreatitis, bleeding, cholangitis, perforation and hyperamylasemia

Definition and of degree of severity varies according to trial.

Timing and effect measures

Follow up at least for one week

Additional outcome(s)

None

Data extraction (selection and coding)

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers will analyze, together, the quality of the studies with the Jadad scale and Cochrane risk of bias tool, in order to certify the adequacy of randomization, concealment of allocation, blinding and follow up report.

Strategy for data synthesis

Regarding meta-analysis, the difference will be calculate as the risk difference for dichotomic variables with a Cochran-Mantel-Haenszel test with a 95% CI, and as the mean difference with fixed effect using inverse variance, with a 95% CI, for continuous variables. The semi-quantitative measures will be describe as the weighted arithmetic mean using the patient number of each study, with standard deviation, and Student's t-test analysis. All data will be addresses as intention to treat analysis (ITT). RevMan 5 software (Review Manager version 5.3.5 - Cochrane Collaboration, Copyright © 2014) will be use for meta-analysis of primary and second outcomes.

Analysis of subgroups or subsets

The analysis will be done evaluating each complication (pancreatitis, bleeding, cholangitis, perforation and hyperamylasemia) within each comparison between the electric currents (Endocut VS Blend, Endocut VS Pure, Pure VS Blend, Pure followed by blend VS Pure; Pure followed by blend VS Blend; Monopolar VS Bipolar)

Contact details for further information

Mateus Pereira Funari

mateusfunari@gmail.com

Organisational affiliation of the review

University of Sao Paulo (USP)

<http://www.endoscopiahctmusp.com.br>

Review team members and their organisational affiliations

Mr Mateus Pereira Funari. University of Sao Paulo
Wanderley Marques Bernardo. University of Sao Paulo
Eduardo Guimarães Houmeaux de Moura. University of Sao Paulo

Type and method of review

Intervention, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

31 May 2018

Anticipated completion date

31 January 2019

Funding sources/sponsors

Gastrointestinal Endoscopy Unit, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC/FMUSP.

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Anastomosis, Surgical; Biliary Tract Surgical Procedures; Humans; Pancreas

Date of registration in PROSPERO

04 October 2018

Date of publication of this version

04 October 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors
Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

04 October 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

8 REFERÊNCIAS

1. Rabinov KR, Simon M. Peroral cannulation of the ampulla of Vater for direct cholangiography and pancreatography. Preliminary report of a new method. *Radiology*. 1965;85(4):693-7.
2. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg*. 1968;167(5):752-6.
3. Classen M, Demling L. Endoskopische sphinkterotomie der papilla vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99(11):496-7.
4. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy*. 1980;12(1):8-11.
5. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1781-8.
6. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996;335(13):909-18.

7. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(1):80-8.
8. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, Lombard M. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2007;39(9):793-801.
9. Franzini T, Moura RN, Bonifácio P, Luz GO, de Souza TF, Dos Santos MEL, Rodela GL, Ide E, Herman P, Montagnini AL, D'Albuquerque LAC, Sakai P, de Moura EGH. Complex biliary stones management: cholangioscopy versus papillary large balloon dilation - A randomized controlled trial. *Endosc Int Open*. 2018;6(2):E131-8.
10. Furuya CK, Sakai P, Marinho FRT, Otoch JP, Cheng S, Prudencio LL, de Moura EGH, Artifon ELA. Papillary fistulotomy vs conventional cannulation for endoscopic biliary access: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol*. 2018;24(16):1803-11.
11. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1998;8(1):87-114.
12. Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F, Artifon ELA, Moura EGH. *Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica*. São Paulo: Atheneu, 2015. P. 77-88.

13. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RCG, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(3):383-93.
14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
15. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, Lazzell-Pannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):139-47.
16. Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(3):567-86.
17. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):793-805.
18. Verma D, Kapadia A, Adler DG. Pure versus mixed electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy: a meta-analysis of adverse outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(2):283-90.

19. Perini RF, Sadurski R, Cotton PB, Patel RS, Hawes RH, Cunningham JT. Post-sphincterotomy bleeding after the introduction of microprocessor-controlled electrosurgery: does the new technology make the difference? *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):53-7.
20. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TCK, Wong RCK, Ferrari APJ, Montes H, Roston AD, Slivka A, Lichtenstein DR, Ruymann FW, Van Dam J, Hughes M, Carr-Locke DL. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(5):652-6.
21. Abu Dayyeh BK, Baron TH; FASGE. Endoscopic sphincterotomy: Indications, techniques, and adverse events. *Tech Gastrointest Endosc.* 2012;14(3):141-7.
22. Classen M. Endoscopic papillotomy - New indications, short- and long-term results. *Clin Gastroenterol.* 1986;15(2):457-69.
23. Sherman S, Lehman GA. ERCP - and endoscopic sphincterotomy - Induced pancreatitis. *Pancreas.* 1991;6(3):350-67.
24. Morris ML, Tucker RD, Baron TH, Song LMWK. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: Principles to practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1563-74.
25. Ratani RS, Mills TN, Ainley CC, Swain CP. Electrophysical factors influencing endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(1):43-52.

26. Akiho H, Sumida Y, Akahoshi K, Murata A, Ouchi J, Motomura Y, Toyomasu T, Kimura M, Kubokawa M, Matsumoto M, Endo S, Nakamura K. Safety advantage of endocut mode over endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):2086-8.
27. Kohler A, Maier M, Benz C, Martin WR, Farin G, Riemann JF. A new HF current generator with automatically controlled system (Endocut mode) for endoscopic sphincterotomy - Preliminary experience. *Endoscopy*. 1998;30(4):351-5.
28. Elta GH, Barnett JL, Wille RT, Brown KA, Chey WD, Scheiman JM. Pure cut electrocautery current for sphincterotomy causes less post-procedure pancreatitis than blended current. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(2):149-53.
29. Curtiss LE. High frequency currents in endoscopy: a review of principles and precautions. *Gastrointest Endosc*. 1973;20(1):9-12.
30. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy*. 2010;42(9):764-72.
31. Tokar JL, Barth BA, Banerjee S, Chauhan SS, Gottlieb KT, Konda V, et al. Electrosurgical generators. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):197-208.

32. ERBE Elektromedizin GmbH. VIO 300 D - User manual. Tübingen: ERBE; 2004.
33. ERBE Elektromedizin GmbH. Endo CUT® I. Tübingen: ERBE; 2016.
34. WEM Equipamentos Eletrônicos. Manual de utilização do Bisturi Eletrônico Microprocessado Modelo SS-200E. Ribeirão Preto: WEM; s/d.
35. Valleylab. Service manual - Valleylab Force EZ™ - C Series Electrosurgical Generator: with Instant Response™ Technology. Colorado: Valleylab; 2008.
36. Mahadeva S, Connelly J, Sahay P, Pontefract UK. Electrocautery in endoscopic sphincterotomy - A randomised prospective trial comparing combined current vs. cut or blend. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(4; PART2):AB283.
37. Stefanidis G, Karamanolis G, Viazis N, Sgouros S, Papadopoulou E, Ntatsakis K, Mantides A, Nastos H. A comparative study of postendoscopic sphincterotomy complications with various types of electrosurgical current in patients with choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(2):192-7.
38. Gorelick A, Cannon M, Barnett J, Chey W, Scheiman J, Elta GH. First cut, then blend: An electrocautery technique affecting bleeding at sphincterotomy. *Endoscopy.* 2001;33(11):976-80.

39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
40. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
41. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
42. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
43. Tanaka Y, Sato K, Tsuchida H, Mizuide M, Yasuoka H, Ishida K, Mori M, Kusano M, Yamada M. A prospective randomized controlled study of endoscopic sphincterotomy with the endocut mode or conventional blended cut mode. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(2):127-31.

-
44. Norton ID, Petersen BT, Bosco J, Nelson DB, Meier PB, Baron TH, Lange SM, Gostout CJ, Loeb DS, Levy MJ, Wiersema MJ, Pochron N. A randomized trial of endoscopic biliary sphincterotomy using pure-cut versus combined cut and coagulation waveforms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(10):1029-33.
 45. MacIntosh DG, Love J, Abraham NS. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):551-6.
 46. Kida M, Kikuchi H, Araki M, Arak M, Takezawa M, Watanabe M, Kida Y, Imaizumi H, Saigenji K. Randomized Control Trial of EST with either endocut mode or conventional pure cut mode. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(5):201.
 47. Ellahi W, Kasmin FE, Cohen SA, Siegel JHB, Israel Medical Ctr, North Div, New York N. "Endocut" technique versus pure cutting current for endoscopic sphincterotomy: a comparison of complication rates. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(5):AB95.
 48. Li DF, Yang MF, Chang X, Wang NN, Tan FF, Xie HN, Fang X, Wang SL, Fan W, Wang JY, Yu ZC, Wei C, Xiong F, Liu TT, Luo MH, Wang LS, Li ZS, Yao J, Bai Y. Endocut versus conventional blended electrosurgical current for endoscopic biliary sphincterotomy : a meta - Analysis of complications. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2088-94

49. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Joseph Elmunzer B, Kim KJ, Lennon AM, Khashab MA, Kalloo AN, Singh VK. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(1):143-149.e9.
50. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: A prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):1-10.
51. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):417-23.
52. Elfant AB, Bourke MJ, Alhalel R, Kortan PP, Haber GB. A prospective study of the safety of endoscopic therapy for choledocholithiasis in an outpatient population. *Am J Gastroenterol.* 1996 Aug;91(8):1499-502.
53. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 1999;(79):699-710.
54. Pezzilli R, Romboli E, Campana D CR. Mechanisms involved in the onset of post-ERCP pancreatitis. *JOP.* 2002;3(6):162-8.
55. Tucker RD, Sievert CE, Platz CE, Vennes JA, Silvis SE. Bipolar electrosurgical sphincterotomy. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(2):113-7.

56. Siegel JH, Veerappan A, Tucker R. Bipolar versus monopolar sphincterotomy: a prospective trial. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(10):1827-30.
57. Ryozaawa S, Itoi T, Katanuma A, Okabe Y, Kato H, Horaguchi J, Fujita N, Yasuda K, Tsuyuguchi T, Fujimoto K. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines forendoscopic sphincterotomy. *Dig Endosc*. 2018;30(2):149-73.
58. Leung JWC, Chan FKL, Sung JJY, Chung SCS. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: a study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(6):550-4.
59. Masci E, Mariani A. Short-term prophylactic prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(5):816.
60. Lin W-C, Lin H-H, Hung C-Y, Shih S-C, Chu C-H. Clinical endoscopic management and outcome of post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177449.
61. Baracat FI, Tranquillini CV, Brunaldi VO, Baracat R, de Moura EGH. Hemostatic powder: a new ally in the management of postsphincterotomy bleeding. 2017;2(11):303-4.
62. Wilcox CM, Canakis J, Monkemuller KE, Bondora AW, Geels W. Patterns of bleeding after endoscopic sphincterotomy, the subsequent risk of bleeding, and the role of epinephrine injection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):244-8.

63. Koksai AS, Eminler AT, Parlak E. Biliary endoscopic sphincterotomy: Techniques and complications. *World J Clin Cases*. 2018;6(16):1073-86.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo publicado